

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 mars 2014**

**Par Mlle Flinois Anaïs**

---

**Navelbine® oral : implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des effets indésirables et l'observance du traitement**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Monsieur Jean-Louis Cazin, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université Lille II)

**Assesseur** : Madame Elisabeth Bertoux, Maître de Conférences associé de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université Lille II), et Docteur en Pharmacie à Wasquehal

**Membre extérieur** : Madame Clarisse Moreau, Docteur en Pharmacie à Nieppe



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX



Université Lille 2  
Droit et Santé

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques

Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

## Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

## Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

## Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## REMERCIEMENTS

À Monsieur Jean-Louis Cazin,

Je vous remercie de votre patience, de vos conseils, votre disponibilité et plus particulièrement votre investissement dans l'élaboration de ma thèse. Vous me faites l'honneur de présider mon jury.

À Madame Elisabeth Bertoux,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ma thèse et d'avoir accepté de juger mon travail.

À Madame Clarisse Moreau,

Je vous remercie de votre encadrement, votre soutien et votre implication durant mes études et la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir pris le temps de me former à mon métier. Je suis fière de vous compter parmi les membres de mon jury.

À toute l'équipe de la pharmacie du Centre à Nieppe,

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

À ma famille, à ma belle famille, et à mes amis,

Je vous remercie de votre soutien durant mon cursus universitaire qui fut difficile la première année. Merci de votre implication et de vos encouragements tout au long de ces années.

À Yannick,

Je te remercie de ton soutien sans faille, de tes encouragements, de tes attentions, et d'être présent à mes côtés.

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	15
PARTIE I: D'UNE PLANTE À UN ANTICANCÉREUX: PERVENCHE DE MADAGASCAR ET NAVELBINE®.....	17
I. Un peu d'histoire .....	18
I.1. Origine de la Plante.....	18
I.2. Usages folkloriques.....	19
I.3. La découverte de ses propriétés.....	19
I.4. Les prédécesseurs de Navelbine® .....	20
I.5. Identification de la vinblastine .....	20
I.6. Un mécanisme clé.....	21
I.6.1. La clé : la tubuline .....	21
I.6.2. La relation structure activité.....	22
I.6.2.1. Les données spectrales.....	22
I.6.2.2. L'activité anti tumorale .....	23
I.6.3. Le mode d'action .....	23
I.6.3.1. Pré requis sur le cancer.....	23
I.6.3.1.1. Définition d'une cellule cancéreuse.....	23
I.6.3.1.2. La genèse d'un cancer.....	24
I.6.3.1.3. Le développement tumoral.....	24
I.6.3.2. Le cycle cellulaire.....	25
I.6.3.2.1. Présentation .....	25
I.6.3.2.2. Un poison du fuseau .....	26
I.7. La synthèse d'un alcaloïde : l'anhydrovinblastine .....	27
I.8. Obtention de Navelbine®.....	28
II. Mise en œuvre d'études cliniques.....	29
II.1. Des essais de galénique .....	29
II.2. Détermination de ses caractéristiques .....	30
II.2.1. La dose maximale tolérée .....	30
II.2.2. La biodisponibilité absolue .....	31
II.2.3. La pharmacocinétique .....	33



II.3.	Obtention de la mise sur le marché.....	34
II.3.1.	L'étude clinique déterminante.....	34
II.3.2.	L'indication thérapeutique.....	36
II.3.2.1.	Présentation du cancer bronchique non à petites cellules .....	36
II.3.2.2.	Place dans la stratégie thérapeutique.....	37
II.4.	Une seconde indication thérapeutique .....	38
II.4.1.	Le cancer du sein métastatique.....	38
II.4.1.1.	Présentation.....	38
II.4.1.2.	Place dans la stratégie thérapeutique.....	39
II.4.2.	Des études .....	39
II.4.2.1.	La pharmacocinétique associée à une phase I.....	39
II.4.2.2.	Essai dans son indication .....	41
II.5.	Les extensions d'indications à la poly chimiothérapie .....	43
II.5.1.	Association au Cisplatine dans le cancer bronchique non à petites cellules.....	43
II.5.2.	Association au Xeloda® dans le cancer du sein métastatique .....	45
PARTIE II : LA CHIMIOOTHERAPIE PAR VOIE ORALE .....		47
I.	L'expansion de la chimiothérapie orale .....	48
I.1.	La sortie de la réserve hospitalière .....	49
I.2.	L'augmentation du nombre de molécules disponibles.....	49
II.	Les caractéristiques requises d'une formulation orale.....	53
II.1.	Une pharmacocinétique linéaire et reproductible .....	53
II.1.1.	La biodisponibilité .....	53
II.1.1.1.	Définition.....	53
II.1.1.2.	Le facteur quantitatif de biodisponibilité.....	54
II.1.1.3.	Les facteurs influençant la biodisponibilité.....	54
II.1.1.3.1.	La nourriture .....	55
II.1.1.3.2.	Les médicaments .....	57
II.1.1.3.3.	L'âge .....	58
II.1.1.3.4.	La variabilité interindividuelle .....	60
II.2.	Le rythme d'administration .....	61
II.2.1.	Définition de la bioéquivalence .....	61
II.2.2.	Cas de Navelbine® .....	61
II.3.	Un profil de tolérance similaire .....	62

II.4.	Un rapport bénéfices / risques favorable.....	63
II.5.	L'acceptabilité pour le patient.....	63
III.	Avantages et inconvénients.....	65
III.1.	Un environnement politique favorable.....	66
III.2.	Le contexte économique.....	67
III.2.1.	Introduction sur le financement.....	67
III.2.2.	Economies réalisées par Navelbine® oral.....	69
III.3.	Préférences des patients.....	70
III.3.1.	Critères d'éligibilité à la chimiothérapie par voie orale.....	71
III.3.2.	Point de vue du patient.....	71
III.3.2.1.	Qualité de vie.....	72
III.3.2.2.	Psychologie.....	72
III.4.	Problème de l'observance.....	73
III.4.1.	Approche littérale.....	73
III.4.2.	Analyse.....	74
	PARTIE III : LE PATIENT TRAITÉ PAR NAVELBINE® ORAL.....	76
I.	« Le patient au cœur » : une prise en charge pluridisciplinaire.....	77
I.1.	L'organisation de la cancérologie.....	77
I.1.1.	Mise en place des Plans Cancer dans les années 2000.....	77
I.1.1.1.	Présentation.....	77
I.1.1.2.	Objectifs de la mesure 40.....	78
I.1.2.	L'accompagnement du patient.....	80
I.1.2.1.	Le soutien psychologique.....	80
I.1.2.2.	La prise en charge sociale du patient.....	81
I.1.3.	La coordination entre les professionnels de Santé.....	82
I.1.3.1.	La forme de cette organisation.....	82
I.1.3.2.	Les missions.....	83
I.1.3.3.	Les acteurs principaux.....	84
I.1.3.3.1.	Le médecin prescripteur.....	84
I.1.3.3.2.	Le médecin généraliste.....	84
I.1.3.3.3.	Le laboratoire d'analyse.....	84
I.1.3.3.4.	L'infirmier(e) diplômé(e) d'Etat libéral(e).....	84
I.1.3.3.5.	Le pharmacien d'officine.....	85
I.2.	Les différentes phases de traitement.....	85

I.2.1.	Le dispositif d'annonce .....	85
I.2.1.1.	Conséquences et impact psychologique.....	85
I.2.1.2.	Gestions et règles de l'annonce.....	86
I.2.1.3.	Les étapes clés.....	87
I.2.2.	Le temps du traitement.....	88
I.2.2.1.	La réunion de concertation pluridisciplinaire .....	88
I.2.2.2.	Le programme personnalisé de soins .....	88
I.2.3.	Le temps de la surveillance .....	89
II.	La relation patient – pharmacien .....	90
II.1.	Le pharmacien d'officine .....	90
II.1.1.	Présentation .....	90
II.1.1.1.	Formations proposées .....	90
II.1.1.2.	Outils.....	91
II.1.1.2.1.	Dossier pharmaceutique (DP) .....	91
II.1.1.2.2.	Opinion pharmaceutique .....	91
II.1.1.2.3.	Pharmacovigilance (PV).....	92
II.2.	Développement d'une procédure qualité à l'officine.....	93
II.3.	Analyse de la procédure .....	95
II.3.1.	Objectifs .....	95
II.3.1.1.	Qui ?.....	96
II.3.1.1.1.	Le pharmacien d'officine .....	96
II.3.1.1.2.	Autres personnes concernées.....	96
II.3.2.	Navelbine®.....	97
II.3.3.	Accompagnement du patient et des proches .....	97
II.3.3.1.	Accueil d'un patient ou d'un mandataire .....	97
II.3.3.1.1.	Cas d'une première prescription.....	97
II.3.3.1.2.	Cas d'un renouvellement.....	98
II.3.3.2.	Ecoute.....	98
II.3.3.3.	Réassurance.....	99
II.4.	La dispensation du traitement .....	99
II.4.1.	Un espace de confidentialité .....	100
II.4.1.1.	Analyse de l'ordonnance.....	100
II.4.1.1.1.	Informations relatives au prescripteur .....	100
II.4.1.1.2.	Informations relatives au patient.....	100

II.4.1.1.3. Informations relatives à Navelbine®.....	100
II.4.1.2. La préparation du traitement.....	101
II.4.1.2.1. Vérification de la posologie .....	102
II.4.1.3. La délivrance .....	104
II.4.1.3.1. Conseils de bon usage.....	104
II.4.1.3.2. Modalités de conservation.....	105
II.4.1.4. Observance .....	106
II.4.1.4.1. Définition .....	106
II.4.1.4.2. La typologie des erreurs.....	106
II.4.1.4.3. Les facteurs associés à une non observance .....	106
II.4.1.4.4. Les conséquences de cette non observance .....	108
II.4.1.4.5. La place du pharmacien d'officine.....	108
II.4.1.5. La prise en charge des effets indésirables.....	109
II.4.1.5.1. La toxicité hématologique.....	110
II.4.1.5.2. La toxicité digestive .....	111
II.4.1.5.3. La toxicité neurologique .....	115
II.4.1.6. L'éducation thérapeutique.....	115
II.4.1.6.1. Définition et objectifs .....	115
II.4.1.6.2. Organisation de la démarche .....	115
II.4.1.6.3. Evolution du système de santé.....	116
II.4.1.6.4. Application dans le cancer du sein .....	116
CONCLUSION .....	119
BIBLIOGRAPHIE.....	121

## LEXIQUE DES FIGURES

Figure 1 : Pervenche de Madagascar .....	18
Figure 2 : Vinblastine.....	21
Figure 3 : La réaction de polymérisation de la tubuline en microtubules .....	22
Figure 4 : La genèse d'un cancer .....	24
Figure 5 : Multiplication cellulaire et manifestations cliniques .....	25
Figure 6 : Synthèse de l'anhydrovinblastine.....	28
Figure 7 : Navelbine®.....	28
Figure 8 : Panel A : données des sujets après administration intraveineuse .....	32
Figure 9 : Panel B : données des sujets après administration orale.....	32
Figure 10 : Profils sanguins et plasmatiques de vinorelbine (VRL) et de son métabolite 4-O-déacétylvinorelbine (DVRL) après administration de 80 mg/m <sup>2</sup> de vinorelbine oral .....	40
Figure 11 : Nombre d'articles par année répondant au terme « oral chemotherapy » .....	48
Figure 12 : Concentrations de Navelbine®(VRL) et de son métabolite (DVRL) chez les patients ayant reçu 80 mg/m <sup>2</sup> de Navelbine® à jeun (fasting) ou lors d'un repas (fed).....	56
Figure 13 : Les concentrations sanguines de vinorelbine chez les deux populations en fonction du temps .....	59
Figure 14 : Représentation de l'étude. Les chiffres entre les parenthèses représentent le nombre de patient recevant le traitement le jour 1 du cycle. N = nombre de patients, Q = questionnaire.....	64
Figure 15 : Représentation de la tarification à l'activité .....	68
Figure 16 : Schéma de coordination des acteurs dans la prise en charge d'un patient bénéficiant d'un traitement anticancéreux par voie orale .....	83
Figure 17 : Echelle de surface corporelle chez l'adulte .....	103

## LEXIQUE DES TABLES

Table 1 : Toxicité hématologique.....	32
Table 2 : Classification des cancers bronchiques.....	38
Table 3 : Etudes de phase II de Navelbine® IV en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique (ABC). N = nombre de patients, OR = réponse globale, TTP = temps de progression, MS = médiane de survie.....	44
Table 4 : Effets des inhibiteurs et inducteurs enzymatiques sur la concentration sanguine de Vinorelbine®.....	60
Table 5 : Les paramètres pharmacocinétiques de Vinorelbine chez les deux populations.....	61
Table 6 : Résumé de l'analyse de bioéquivalence.....	64
Table 7 : Comparaison des stratégies en termes de coût à efficacité équivalente...	71
Table 8 : Inconvénients de la forme IV.....	72
Table 9 : Nombre d'articles répondant au filtre par année.....	77

## LEXIQUE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Chimiothérapies orales disponibles en 2003.....	52
Tableau 2 : Chimiothérapies orales disponibles en décembre 2012.....	54
Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses avec Navelbine®.....	59
Tableau 4 : Avantages et inconvénients de la forme orale.....	68
Tableau 5 : Thèmes considérés comme abordés lors de la première consultation.....	81
Tableau 6 : Représentations du cancer en situation « classique » et de « substitution » pour les patients et les médecins.....	88
Tableau 7 : Effets secondaires perçus selon le statut (patients et médecins).....	91
Tableau 8 : Procédure qualité à l'officine.....	97
Tableau 9 : Synthèse de Navelbine®.....	98
Tableau 10 : Dose totale exprimée en nombre de capsules à 20 et 30 mg.....	104
Tableau 11 : Traitement des nausées / vomissements en fonction des deux différentes phases.....	114

**INTRODUCTION**



Un matin, une dame se présente au comptoir de l'officine où je travaille en tant qu'étudiante. Elle me tend sa prescription de Navelbine®. Après discussion avec elle, j'apprends qu'elle est traitée pour une récurrence de son cancer du sein. Se sentant perdue par la prescription de cet anticancéreux par voie orale, elle se pose de nombreuses questions : « Comment se prend le médicament ? Les nausées / vomissements sont fréquents ? »... Le pharmacien doit être capable de répondre aux questions de ses patients, de les orienter, les informer ou de les conseiller. Mon sujet de thèse était trouvé.

Aujourd'hui, face à l'augmentation du nombre de patients atteints d'un cancer, nous, pharmaciens d'officine sommes de plus en plus confrontés au patient et à son entourage. Le cancer est la première cause de mortalité en France. Tout le monde a dans son entourage une connaissance ou un proche atteint d'un cancer. Cette découverte entraîne de nombreux bouleversements frappant de plein fouet la vie familiale. C'est l'une des raisons de l'essor de la chimiothérapie orale concernant directement la dispensation du pharmacien d'officine. Cela s'allie à la loi « Hôpital, Patient, Santé, Territoire » (HPST) qui a mis en place des mesures pour favoriser la coordination des soins, et défini une nouvelle mission du pharmacien : l'éducation thérapeutique. De même, le Plan Cancer II place le médecin traitant comme référent médical permettant une coordination entre les professionnels de Santé.

Dans un premier temps, il s'agit de développer la naissance de Navelbine® oral à partir d'une plante, la Pervenche de Madagascar. La seconde partie mettra en évidence l'expansion de la chimiothérapie orale en montrant les bénéfices mais aussi les inconvénients. Enfin, de l'annonce de la maladie à la prise en charge à l'officine du patient et / ou de son entourage, la troisième partie sera centrée sur l'implication du pharmacien d'officine dans l'aide à la compréhension du traitement et de son suivi.

**PARTIE I : D'UNE PLANTE À UN ANTICANCÉREUX : PERVENCHE DE  
MADAGASCAR ET NAVELBINE®**

## I. Un peu d'histoire

### I.1. Origine de la Plante

Découverte dans le sud de Madagascar lors du peuplement de la grande Ile, *Catharanthus roseus* a été transporté et acclimaté dans toutes les zones tropicales de l'océan indien et indopacifique par les migrations. Les explorateurs européens l'ont eux acclimaté sur la même zone climatique de l'océan Atlantique.

La Pervenche de Madagascar appartient à la famille des Apocynacées : c'est une Catharanthinées. Le genre *Catharanthus* comprend huit espèces connues : sept endémiques à Madagascar et une propre à l'Inde.

Ces plantes sont proches de nos pervenches européennes, d'où leur nom ancien de *Vinca*, ou de « pervenche ». En effet, en 1758, Linné a assimilé la Pervenche de Madagascar au genre *Vinca* qui regroupe les pervenches européennes et tropicales, sous le nom de *Vinca rosea* L. Mais, ce n'est qu'en 1961, que les pervenches tropicales sont distinguées des pervenches européennes, et sont nommées *Catharanthus*. D'ailleurs, le nom de *Catharanthus* avait été introduit par G. Don dès 1838.

D'un point de vue botanique, *Catharanthus roseus* G. Don est décrite comme une herbe vivace dressée ou des sous arbrisseaux pouvant atteindre jusqu'à un mètre et poussant dans la plupart des pays tropicaux. Les feuilles brillantes et vert foncés avec chacune une nervure médiane blanche, sont opposées le long de la tige.

Les fleurs sont réunies par deux à l'aisselle d'une feuille possédant une gamme de couleurs allant du rose au blanc, ou blanc avec un centre rose.(1–4)



**Figure 1 : Pervenche de Madagascar** (5)

Elle figure toujours dans la pharmacopée des drogues brutes de Madagascar.

## I.2. Usages folkloriques

Cette plante renferme de nombreuses actions thérapeutiques supposées en fonction de la zone géographique et de la partie de la plante utilisée. Dans l’océan Indien, la racine de *Catharanthus* est utilisée comme vermifuge et purgatif, et dans le traitement des ménorragies. De même, à la Réunion, elle est réputée stomachique, c’est-à-dire favorisant la digestion. Cependant, aucune de ses indications traditionnelles ne correspond aux composés présents et connus actuellement dans la plante.

L’usage de la feuille, broyée ou en décoction, est reconnue dans le traitement des pathologies cutanées : piqure de guêpe en Inde, dartres et ulcères, ainsi dans l’engorgement des seins à Madagascar.

Dans la région Indopacifique, ces feuilles passent pour un coupe-faim. Cette action type anorexiant est considérée comme intéressante dans la réduction des polyphagies liées au diabète.

Ceci a entraîné la commercialisation, entre autres d’une préparation appelée Vin-q-lin en Angleterre comme « traitement » du diabète, première utilisation de la plante en médecine traditionnelle occidentale.(1)

Cette interprétation de la pharmacopée va induire une mobilisation de la communauté scientifique afin de vérifier l’exactitude de cette activité « antidiabétique » à l’aide de travaux pendant une vingtaine d’années.

## I.3. La découverte de ses propriétés

Diverses tentatives ont été faites par des chercheurs pour confirmer l’action « antidiabétique » mais sans succès.

En 1949, deux chercheurs canadiens, Robert L. Noble et Charles T. Beer enquêtent sur l’usage traditionnel de la pervenche. Ils administrent par voie orale, à des rats et des lapins, un extrait végétal de la plante mais cela n’a aucun effet sur la glycémie.

C’est en 1955, après l’isolement des premiers alcaloïdes issus de la plante par la faculté de pharmacie de Paris et la mise en évidence des propriétés antibactériennes et antivirales, que ces deux chercheurs décident d’utiliser la voie injectable.

L'injection par voie intraveineuse de cet extrait entraîne la mort de ces animaux par une infection bactérienne. De cette observation naissent des tests complémentaires sur des rats afin de découvrir la cause de leur mort.

Les animaux sont morts suite à l'effondrement des globules blancs (leucopénie) : cet extrait induit une granulocytopenie et des dommages sur la moelle osseuse.(6,7)

#### I.4. Les prédécesseurs de Navelbine®

À la même époque, des chercheurs de Eli Lilly à Indianapolis testent un grand nombre de plantes sur des souris leucémiques (souris atteintes d'un cancer des cellules de la moelle osseuse) et détectent une activité cytotoxique chez *C. roseus*.

Ils isolent la vinblastine (comme les chercheurs canadiens) et un autre alcaloïde, la vincristine. Malgré un mécanisme d'action semblable (que nous décrivons dans la partie I.6.3), la vinblastine et la vincristine ont des effets cliniques ainsi que des profils de toxicité différents. La vinblastine est dénuée de neurotoxicité mais très myélotoxique tandis que la vincristine est peu myélotoxique mais très neurotoxique.

Ces deux alcaloïdes aboutissent dans les années 1960 à deux médicaments destinés à la chimiothérapie anticancéreuse : Velbé® (Vinblastine) et Oncovin® (Vincristine) disponible en France au début des années 1970.(6)

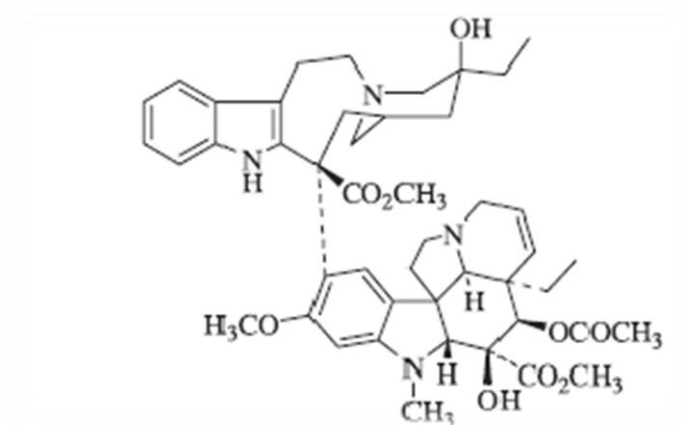
En 1972, un programme de modification chimique est initié afin de réduire la toxicité et d'améliorer l'activité cytotoxique. De la vincristine naît un produit de synthèse : la vindésine. Ce vœu fut réduit à l'échec : la vindésine a une toxicité comparable aux autres alcaloïdes naturels malgré des différences significatives dans le spectre d'activité anti tumorale. Ce produit aboutit à un médicament utilisé en chimiothérapie anticancéreuse : Eldisine®.

Suite au développement de ces trois médicaments, les chercheurs veulent trouver un produit ayant un profil de tolérance distinct, moins de neurotoxicité et moins de dépression médullaire.(8)

#### I.5. Identification de la vinblastine

Au même moment que les chercheurs de Eli Lilly, Robert L. Noble et Charles T. Beer poursuivent leurs travaux et identifient en 1958 la vinblastine, alcaloïde bis-indolique anti tumoral isolé de *Catharanthus roseus*. La vinblastine est un alcaloïde

double résultant de l'union de deux unités : une dihydroindolique (la vindoline) et une indolique apparenté à la catharantine.(9,5)



**Figure 2 : Vinblastine (9)**

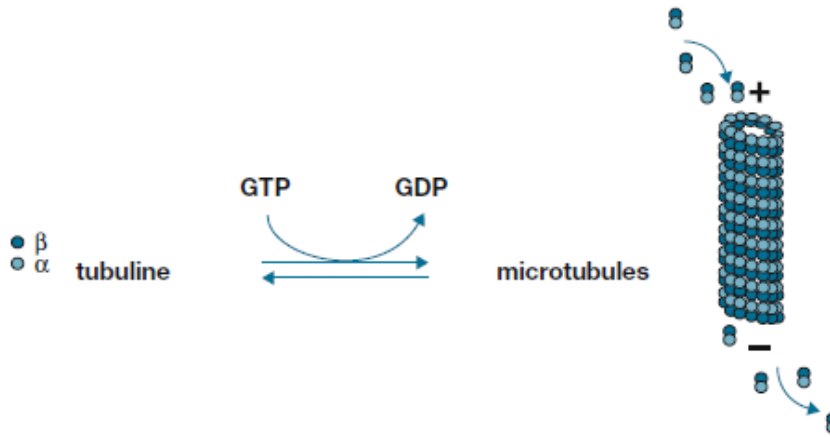
Il faut savoir qu'une tonne de plante séchée donne 6 à 10 grammes de vinblastine (et 0,3 à 1 gramme de vincristine). Les chimistes butent quant à la synthèse de ces médicaments anti tumoraux. Heureusement, des biologistes, présents sur le site du CNRS de Gif, ont isolé une protéine cible.

### I.6. Un mécanisme clé

Des études ont montré que les composés cytotoxiques inhibent la polymérisation de la tubuline en microtubules. Ce système biologique (test à la tubuline), facile à préparer, est un test simple avec prédiction d'activité.

#### I.6.1. La clé : la tubuline

Dans les années 1970, la cible biologique responsable de l'activité anticancéreuse de la vinblastine est identifiée : la tubuline.



**Figure 3 : La réaction de polymérisation de la tubuline en microtubules (10)**

La tubuline est une protéine globulaire formant un hétérodimère associant une sous unité  $\alpha$  (ou une molécule de tubuline  $\alpha$ ) et une sous unité  $\beta$  (ou une molécule de tubuline  $\beta$ ). Chaque sous unité possède un site de fixation d'une molécule de guanosinetriphosphate (GTP). Les dimères  $\alpha\beta$  de tubuline sont ajoutés du côté (+) du microtubule et éliminés du côté (-). L'accrétion des dimères se fait en présence de GTP qui est hydrolysé au cours de la réaction de polymérisation.

Les microtubules sont une structure cylindrique cytoplasmique avec un canal central, responsable de la constitution du fuseau mitotique. Chaque microtubule est constitué par une chaîne de treize protofilaments de tubuline polymérisée. Les microtubules ont un rôle structural et interviennent dans de nombreuses fonctions cellulaires notamment, la mobilité, la sécrétion, le transport axonal et de point d'ancrage et de migration des chromosomes lors de la mitose.(10)

## I.6.2. La relation structure activité

### I.6.2.1. Les données spectrales

Les spectres RMN des divers alcaloïdes ont été analysés. Il en ressort que la stéréochimie S du centre 16' est nécessaire à l'activité biologique. De même, la structure dimère est indispensable à l'activité. Quant au site de liaison de la tubuline commun à tous les vinca-alcaloïdes, celui-ci est encore incertain. Il serait probablement localisé dans la partie centrale de la sous unité  $\beta$  de la tubuline.(11)

### I.6.2.2. L'activité anti tumorale

Les actions *in vivo* (sur la division cellulaire) et *in vitro* (sur la tubuline) des vinca-alcaloïdes dépendent de leur concentration.

*In vivo*, à 5 nM, la constitution des filaments du fuseau mitotique est inhibée tandis qu'à 10 nM, l'affinité pour la tubuline est parallèle à l'activité cytotoxique.

*In vitro*, à 0,1 µM la dynamique de l'assemblage de la tubuline en microtubules est inhibée. Ceci s'explique par la liaison de haute affinité du vinca-alcaloïde à un dimère de tubuline aux extrémités du microtubule. À une concentration plus élevée, une liaison de faible affinité s'établit : la tubuline s'auto associe en filaments formant secondairement des paracristsaux dissociant les protofilaments.(11)

### I.6.3. Le mode d'action

#### I.6.3.1. Pré requis sur le cancer

Le corps humain, à l'âge adulte, est constitué d'environ cent mille milliards de cellules. Continuellement, un certain nombre de cellules disparaissent et sont remplacés par de nouvelles cellules. Des dérèglements même minimes peuvent imputer cette homéostasie équilibrée, soit vers une prolifération excessive des cellules (cas de la pathologie cancéreuse), soit vers une déplétion cellulaire.

##### I.6.3.1.1. Définition d'une cellule cancéreuse

Suite à une agression ou à un dommage, une cellule devient cancéreuse. Cette altération entraîne une anarchie : elle n'arrête pas de se multiplier ne répondant plus aux signaux d'arrêt de prolifération.

La cellule cancéreuse est caractérisée par des propriétés qui diffèrent de la cellule normale :

- Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance
- Autosuffisance aux signaux de croissance
- Résistance à l'apoptose
- Prolifération illimitée (« immortalisation »)
- Potentiel de néorevascularisation
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique



### I.6.3.1.2.La genèse d'un cancer

La genèse d'un cancer peut se définir par trois étapes :

- L'initiation : elle induit une lésion définitive et irréversible de l'ADN cellulaire. Les agents initiateurs peuvent être des carcinogènes chimiques, des virus ou des radiations ionisantes.
- La promotion : elle correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiale. Les agents promoteurs n'induisent pas de lésions de l'ADN mais favorisent l'expression de cette lésion, préalablement induite par un agent initiateur.
- La progression définit le cancer qui provient soit de l'activation d'oncogènes, soit de l'inactivation de protéines suppresseur de tumeurs. Un oncogène est un gène altéré dont le produit (la protéine) est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Tandis qu'un gène suppresseur de tumeur, est un gène dont la perte de fonction est impliqué dans la progression tumorale.

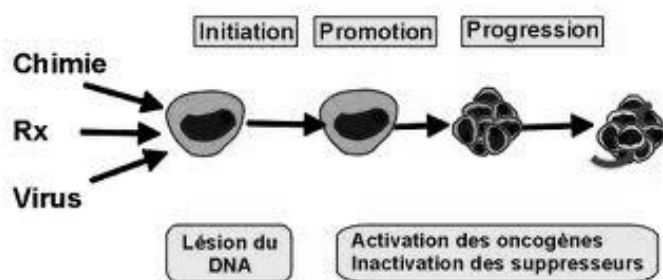


Figure 4 : La genèse d'un cancer (12)

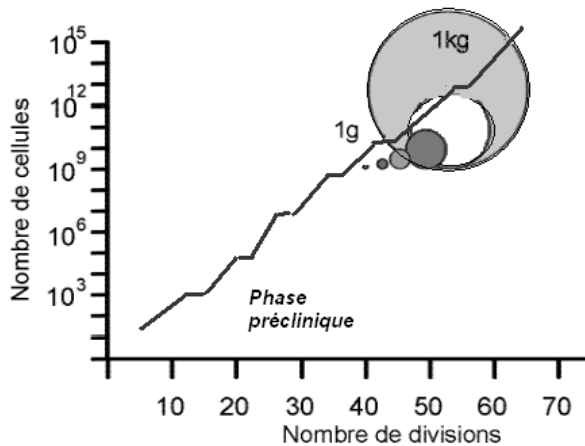
### I.6.3.1.3.Le développement tumoral

Le processus tumoral se caractérise par une multiplication de cellules anormales (les cellules tumorales) qui se divisent par mitose ayant pour origine des lésions génétiques. C'est l'accumulation de désordres ou d'anomalies génétiques qui conduit à la formation d'une tumeur.

Les cellules cancéreuses initiales sont des cellules souches qui donnent naissance à des clones. Elles se multiplient en donnant naissance à des cellules filles identiques à elles-mêmes et d'autres se différencient.

Les tumeurs cancéreuses envahissent et détruisent les tissus environnants. Ils peuvent aussi se disséminer dans l'organisme au travers des vaisseaux sanguins ou lymphatiques (extravasation). C'est ce qu'on appelle les métastases.

Ainsi, la plus grande partie de l'histoire du cancer (environ 30 doublements) se déroule de manière silencieuse jusqu'à ce que la tumeur mesure environ un centimètre (soit environ un milliard de cellules).



**Figure 5 : Multiplication cellulaire et manifestations cliniques (12)**

### I.6.3.2. Le cycle cellulaire

#### I.6.3.2.1. Présentation

Le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications qu'une cellule subit entre sa formation par division à partir d'une cellule mère et le moment où cette cellule a fini de se diviser en deux cellules filles. Deux stades sont distingués au microscope : la mitose (division de la cellule en deux cellules filles) et l'interphase (période entre deux mitoses).

Durant l'interphase, les chromosomes sont décondensés et distribués dans tout le noyau. C'est la période pendant laquelle la croissance cellulaire et la réplication de l'ADN s'effectuent de manière coordonnée en vue de la division cellulaire. La cellule grossit progressivement pendant toute l'interphase.

Trois phases se succèdent :

- La phase G1 est la phase post mitotique pendant laquelle la cellule prépare la synthèse de l'ADN.

- La phase S est la phase de synthèse ou de réplication de l'ADN. Certaines cellules peuvent passer en phase G<sub>0</sub>, période durant laquelle les cellules dans un état de repos stoppent leur activité de multiplication. Elles sont dites « quiescentes ».
- La phase G<sub>2</sub>, ou phase pré mitotique est la phase de croissance et de préparation à la mitose.

À la fin de la phase G<sub>1</sub> et de la phase G<sub>2</sub>, des points de contrôle sont mis en place où la cellule vérifie que tout est parfaitement mis en place pour que chacune des phases, la réplication de l'ADN et la mitose, se déroulent normalement.

La dernière phase est la phase M. La mitose est l'étape du cycle cellulaire pendant laquelle la cellule mère se divise en deux cellules filles. Elle comporte quatre phases : la prophase, la métaphase, l'anaphase, la télophase.

La prophase est caractérisée par la visibilité des chromosomes condensés, la mise en place du fuseau de division et la rupture de l'enveloppe nucléaire.

La métaphase correspond à la migration et l'alignement des chromosomes le long du fuseau mitotique.

L'anaphase est la séparation des deux chromatides de chaque chromosome et leur migration vers un pôle de la cellule.

La télophase est la décondensation de la chromatine, et la reformation de l'enveloppe nucléaire. À la fin de cette phase, a lieu la cytotélocytose, division de la cellule mère en deux cellules filles.

#### I.6.3.2.2. Un poison du fuseau

Les poisons du fuseau sont des médicaments cytotoxiques, c'est-à-dire qu'ils n'agissent que sur des cellules en activité métabolique (pendant une ou plusieurs phases du cycle cellulaire). Ces molécules sont prescrites dans le but de détruire des

cellules tumorales. Les vinca-alcaloïdes interfèrent avec le fuseau mitotique : on parle de molécules antimitotiques vraies.

La cible est le microtubule, constituant cellulaire du fuseau mitotique. Au moment de la division cellulaire, les microtubules deviennent très nombreux et constituent le fuseau de division. Les poisons du fuseau vont intervenir pendant la mitose elle-même, quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des microtubules du fuseau cellulaire vers un des deux pôles avant la séparation des cellules.

On les appelle les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline. Selon la qualité de leur liaison au dimère de tubuline, ils peuvent agir soit à une extrémité des microtubules, soit dissocier les protofilaments par formation de paracristaux.

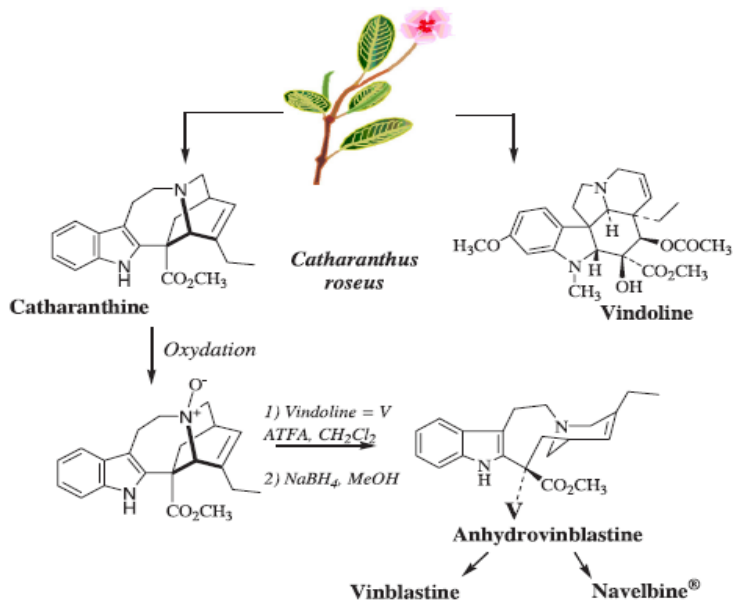
Les conséquences de l'interaction avec les microtubules sont multiples : inhibition de la mitose à la transition métaphase – anaphase, blocage du cycle cellulaire au point de contrôle de la mitose, induction de l'apoptose (mort cellulaire).(10,11)

#### I.7. La synthèse d'un alcaloïde : l'anhydrovinblastine

Dans les années 1970, plusieurs équipes se sont intéressées à la synthèse de la vinblastine. L'équipe autour de Pierre Potier composée de Françoise Guéritte, Nicole et Yves Langlois, réalisent des études à l'ISCN sur la synthèse biomimétique de cet alcaloïde. Ils réussissent à synthétiser le premier alcaloïde de type vinblastine : l'anhydrovinblastine par réaction biomimétique (Polonovski modifié).

Cette synthèse fait intervenir le couplage de deux alcaloïdes majeurs isolés de *Catharanthus roseus* : la catharantine et la vindoline. Dans un premier temps, la catharantine est oxydée pour conduire au N-oxyde correspondant. Puis, par traitement dans les conditions de la réaction Polonovski-Potier et réduction, on obtient à l'anhydrovinblastine correspondant une forme déshydratée de la vinblastine.(6,9,11)

Il faut savoir que ce composé est bien un produit naturel formé dans la plante, démontré plus tard par des études biosynthétiques.

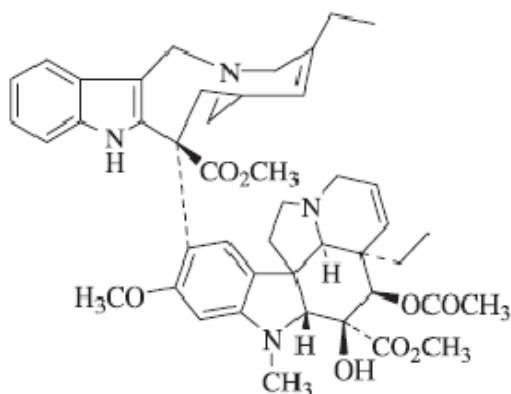


**Figure 6 : Synthèse de l'anhydrovinblastine (9)**

### I.8. Obtention de Navelbine®

Lors d'un énième essai d'hémisynthèse d'hydratation de l'anhydrovinblastine, un jeune étudiant de thèse d'Yves Langlois, Pierre Mangeney, remarque lors de l'analyse chromatographique des produits de synthèse, une minuscule tâche bleue. Cette tâche n'est pas celle de la vinblastine, mais d'une nouvelle molécule inédite et artificielle. Cette molécule se révélant positive au test de la tubuline (inhibition de la polymérisation des microtubules), est baptisée : « nor-vinblastine », plus connue sous le nom de vinorelbine (Navelbine®).(6)

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



**Figure 7 : Navelbine® (9)**

## II. Mise en œuvre d'études cliniques

Le dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché) s'étoffe par des essais cliniques, et en 1989, c'est l'acte de naissance de Navelbine® intraveineux, acceptée par la Food and Drug Administration pour le marché américain en 1994.

Le laboratoire Pierre Fabre, qui a développé la forme intraveineuse, s'est intéressé de plus près à une formulation orale. Les essais qui vont suivre sont spécifiques à la forme pharmaceutique orale.

### II.1. Des essais de galénique

Une forme galénique (ou forme pharmaceutique) désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis le ou les principes actif(s) et les excipients pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez le patient.

La formulation orale de Navelbine® en capsule molle est la troisième forme qui a été développée. Auparavant, deux autres ont été abandonnées.

Initialement, la première forme développée est une capsule en gélatine dure remplie de poudre sèche de vinorelbine. Durant des études chez l'animal et chez l'homme, la forme galénique était bien tolérée avec la leucopénie comme dose toxique limitant. Dans cette formulation, la vinorelbine était rapidement absorbée et sa biodisponibilité absolue approchait environ 40%. Cependant, au cours du processus de manufacture, un aérosol de vinorelbine se forme faisant encourir des risques d'inhalation aux travailleurs.

La seconde forme est une capsule en gélatine molle remplie d'une solution de vinorelbine. Suite à l'instabilité de la solution dans l'excipient, la durée de conservation était trop courte et fut elle-aussi abandonnée.

La troisième et actuelle forme pharmaceutique est une capsule molle remplie d'une solution de vinorelbine dans laquelle la proportion de solvant a été modifiée entraînant une durée de conservation plus longue.(13)

## II.2. Détermination de ses caractéristiques

Avant la commercialisation du médicament, il existe trois phases différentes dans le développement clinique de Navelbine®, chacune via des études cliniques. La phase I correspond à l'évaluation de la tolérance et de la toxicité réalisée sur des patients en cancérologie ayant épuisé les ressources thérapeutiques habituelles. Quant à la phase II, elle détermine l'activité du traitement et le(s) indication(s) thérapeutique(s). Enfin, la phase III évalue le bénéfice thérapeutique.

### II.2.1. La dose maximale tolérée

La dose maximale tolérée (l'objectif principal de la phase I) est supposée être la dose future à utiliser dans les essais de phase II. Cette dose n'est que recommandée.

Au cours de cette étude pharmacocinétique, chacun des dix-sept patients atteints de cancer, ont reçu la dose de 30 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine intraveineuse, qui est la dose maximale tolérée pour l'administration hebdomadaire. Puis, chacun reçoit la formulation orale deux fois à une dose nominale de 100 mg/m<sup>2</sup>. Par la suite, ces patients et dix autres reçoivent la forme orale à une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> par semaine afin d'évaluer la faisabilité de l'administration chronique de vinorelbine oral.

La neutropénie est la principale toxicité de vinorelbine oral. Son importance à la dose initiale empêche toute escalade de dose supplémentaire chez tous les patients. Un résumé de la période de traitement avec les nadirs (chiffre le plus bas observé) de toutes les lignées cellulaires sanguines sont répertoriées dans la table suivante.

Grades de toxicité (nombre de patients = 27)					
Paramètres hématologiques	0	1	2	3	4
	Nombre / %	Nombre / %	Nombre / %	Nombre / %	Nombre / %
Neutrophiles	3 / 11%	5 / 19%	2 / 7%	4 / 15%	13 / 48%
Leucocytes	4 / 15%	2 / 7%	1 / 4%	14 / 52%	6 / 22%
Plaquettes	24 / 89%	1 / 4%	2 / 7%	0 / 0%	0 / 0%

**Table 4 : Toxicité hématologique (13)**

En effet, des grades trois et quatre de neutropénies sont survenus chez 63% des patients, mais seulement 11% des patients n'ont pas eu de neutropénies durant le traitement. La plupart de ces épisodes de grades trois et quatre se sont produits au cours des quatre premières semaines de traitement, reflétant peut-être l'effet des ajustements de dose dès le début.

Les nausées, vomissements et diarrhées sont également communs entre l'administration orale et intraveineuse. Mais ces effets secondaires sont rarement sévères et peuvent-être améliorés par un schéma de diminution de dose et/ou par l'utilisation d'une prophylaxie antiémétique et d'agents anti diarrhéiques.

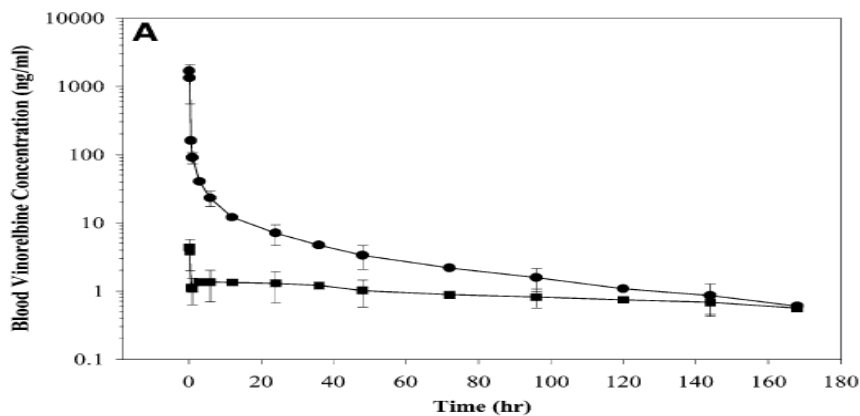
La principale dose orale nominale est de 82 mg/m<sup>2</sup>, et le principal pourcentage de dose prévue reçue est de 92%. Bien que l'escalade de dose a été permis pour la toxicité négligeable, les posologies n'ont pas été jusqu'à 100 mg/m<sup>2</sup> par semaine chez aucun patient. La posologie de 100 mg/m<sup>2</sup> par semaine induit une mesure compatible de la myélosuppression mais la haute fréquence de grades trois et quatre de neutropénies, même brèves et simples, sont de souscription à recommander une dose légèrement inférieure autrement dit à 80 mg/m<sup>2</sup> par semaine.(13)

### II.2.2. La biodisponibilité absolue

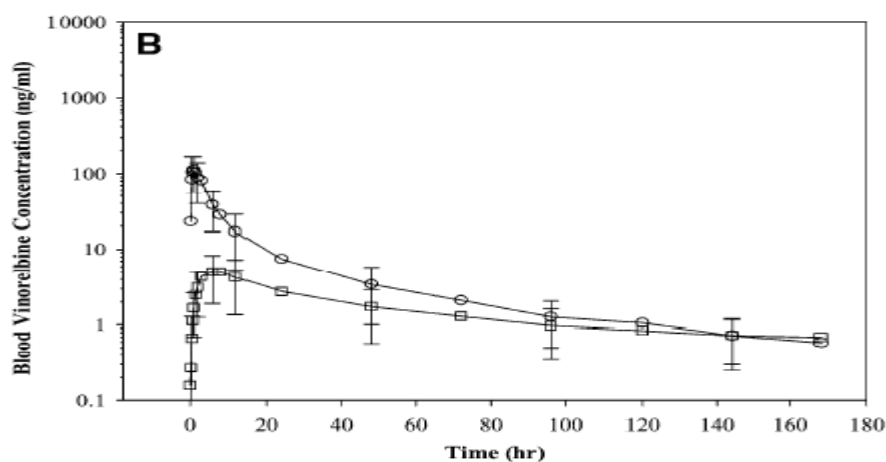
La biodisponibilité absolue correspond à la quantité et la vitesse qui caractérise le passage du médicament dans la circulation générale. C'est le pourcentage de la dose administrée (de 0 à 100%) qui atteint la circulation générale. Le but est d'évaluer la fraction absorbée et l'effet de premier passage. Son évaluation implique la comparaison de l'exposition après une administration extravasculaire (ici la voie orale) avec celle qui est obtenue avec une voie intraveineuse (IV) qui sert de référence (car présumée être à 100%).

Afin de caractériser ce paramètre, une étude menée sur 37 patients a été effectuée. Chaque patient était traité selon un schéma croisé pour recevoir soit 70 mg/m<sup>2</sup> par voie orale soit 30 mg/m<sup>2</sup> par voie IV suivi par le traitement alternatif une semaine plus tard. Des échantillons de sang et d'urines sont recueillis avant et pendant la période d'une semaine après l'administration : jour un et huit, afin d'analyser la concentration de vinorelbine et de son métabolite, la déacétylvinorelbine.





**Figure 8 : Panel A : données des sujets après administration intraveineuse (14)**



**Figure 9 : Panel B : données des sujets après administration orale (14)**

Les profils sanguins de vinorelbine et déacétylvinorelbine (concentration) en fonction du temps, après administration IV ou orale, sont représentés via les figures 8 et 9.

On s'aperçoit que, malgré des formes galéniques et des dosages différents, des concentrations similaires de vinorelbine (représentées par des cercles sur les figures 8 et 9) ont été obtenues. Après administration orale (panel B), une plus grande quantité de la dose de vinorelbine est converti en son métabolite, le déacétylvinorelbine (représentés par des carrés sur la figure 9), qui est probablement du à l'effet de premier passage de la vinorelbine dans l'intestin et le foie lors de son métabolisme.

La principale biodisponibilité absolue de vinorelbine oral, calculée avec les données provenant de patients n'ayant pas vomi dans les trois heures suivant l'administration, est de 33 +/- 18%.(14)

### II.2.3. La pharmacocinétique

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques apporte les informations permettant de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. On peut distinguer schématiquement quatre étapes dans la pharmacocinétique du médicament (phases ADME) : Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination dans l'organisme.

Un modèle de pharmacocinétique a été développé à partir de 175 patients traités par vinorelbine oral ou IV en monothérapie lors d'études de phase I et II. Ces études ont démontré que l'activité et le profil de sécurité est similaire.

Le principe actif (vinorelbine) contenu dans la forme galénique orale, doit être dissout dans le tractus gastro-intestinal, puis absorbé par la muqueuse intestinale, s'échapper du métabolisme hépatique et intestinale, pour finalement atteindre le compartiment central et être distribué aux tissus.

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale. Certains facteurs peuvent influencer cette absorption. Durant cette étude, la nourriture a été évaluée : la prise concomitante de vinorelbine orale avec les aliments induit un retard à l'absorption de dix à trente minutes mais l'absorption et le facteur de biodisponibilité ne sont pas affectés.

Une fois la circulation sanguine atteinte, la vinorelbine se distribue dans l'organisme. Son élimination résulte de plusieurs processus : elle comprend la capacité métabolique de différents organes (en premier lieu le foie) et l'excrétion sous toutes ses formes en particulier rénale via l'urine mais aussi hépatique via la bile.

Le profil pharmacocinétique de vinorelbine est caractérisé par une triple décroissance exponentielle après administration IV, tandis que la première phase de distribution/élimination est masquée par le processus d'absorption après administration orale.

La clairance de la vinorelbine orale ou IV a montré des variabilités comparables aux doses usuelles mais est modérément augmentée lors des doses maximales tolérées.

Les facteurs influençant la clairance totale de vinorelbine (son élimination) sont indépendants de la voie d'administration : la surface corporelle (relation proportionnelle), le taux de plaquettes à 400 G/L (corrélation négative), la clairance à la créatinine (corrélation positive) et l'élévation des enzymes hépatiques les transaminases (corrélation négative).(15)

## II.3. Obtention de la mise sur le marché

### II.3.1. L'étude clinique déterminante

Cet essai a inclus 115 patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique (stade IIIB ou IV) qui ont reçu de la vinorelbine en monothérapie : soit des capsules molles par voie orale (60 mg/m<sup>2</sup>/semaine durant trois semaines puis 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine), soit la vinorelbine par voie IV (30 mg/m<sup>2</sup>/semaine). Sur ces 115 patients, 77 ont été traités par vinorelbine oral et 38 par voie IV. 114 patients sont éligibles pour la sécurité (un seul patient n'a jamais été traité par vinorelbine oral) et 98 sont éligibles pour l'efficacité.

L'ajustement des doses par voie orale a pour but d'optimiser la tolérance hématologique du patient, tout en maintenant l'efficacité rapportée pour la voie IV. Une relation pharmacocinétique/pharmacodynamique entre la toxicité hématologique et l'exposition à vinorelbine a été rapporté lors d'études de phase I pour vinorelbine oral.

Dans cette étude randomisée, la réponse partielle de la voie orale est de 14% chez les patients éligibles. Chez ces patients recevant la voie orale, la progression médiane de survie est de 3,2 mois et la médiane de survie est de 9,3 mois. La proportion relativement élevée de patients atteints d'un cancer bronchique localisé pourrait expliquer en partie ce résultat favorable de survie. Cependant, ces résultats suggèrent que la vinorelbine orale est au moins aussi efficace que vinorelbine IV.(16)

La neutropénie a été la toxicité hématologique la plus fréquente. Pour la voie orale, l'incidence de grade trois et quatre par patient augmente avec la dose : de 11% à 60 mg/m<sup>2</sup> à 44% pour les administrations suivantes à 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine. Ceci

avait été déjà démontré par l'existence d'une relation entre l'aire sous la courbe et le nadir des neutrophiles, indiquant qu'une plus grande apparition de neutropénie est liée à une grande exposition sanguine à vinorelbine. Cette relation similaire avait été trouvée également pour la voie IV. La neutropénie requiert un report de prise chez environ la moitié des patients et est associée à une réduction de 29% de la dose. Une surveillance hématologique stricte est nécessaire lors des administrations orales (ceci est similaire pour vinorelbine IV).

L'administration orale est fréquemment accompagnée de toxicité gastro-intestinale : les nausées et vomissements sont apparus chez 83% et 65% des patients respectivement. Leur incidence semble être corrélée à la dose (cependant les grades trois et quatre sont très peu fréquents). Une prophylaxie secondaire des nausées et vomissements est recommandée. De plus, la neuropathie périphérique et la constipation ont été notées chez seulement 11% des patients.

Hormis la facilité d'administration, l'avantage de la voie orale est l'élimination des réactions aux sites d'injection, qui se produit chez environ 10% des patients recevant la vinorelbine IV. Les principales raisons de préférer la chimiothérapie orale sont entre autres la facilité d'utilisation et moins de problèmes liés à l'accès IV ou les aiguilles. Ces avantages sont pertinents, à condition que l'efficacité et la toxicité de l'agent par voie orale soient comparables en contrepartie à la voie IV.

Les résultats de cette étude montrent que le profil de sécurité de Navelbine® oral est qualitativement comparable à ce qui a été observé avec la voie IV, et l'activité des deux voies d'administration semblent similaire. En plus, Navelbine® oral peut être considéré comme une bonne alternative à la formulation IV.

En termes de bénéfice clinique, celui-ci a été évalué lors d'une autre étude chez une population particulière, les personnes âgées, atteintes d'un cancer bronchique non à petites cellules au stade IIIB/IV. Le schéma était le suivant : 60 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant trois semaines puis 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine jusqu'à progression ou toxicité administrés chez les cinquante-six patients. Les résultats qui en découlent sont l'efficacité de la voie orale avec un bénéfice clinique de 31,3% (sur 32 patients évaluable) avec amélioration des douleurs thoraciques, toux et dyspnée – stabilisation de l'anorexie, asthénie et hémoptysie – pas de perte de poids.(17)

## II.3.2. L'indication thérapeutique

Navelbine® oral obtient le 22 février 2001 son autorisation de mise sur le marché en milieu hospitalier dans l'indication thérapeutique suivante : le cancer bronchique non à petites cellules en monochimiothérapie.

### II.3.2.1. Présentation du cancer bronchique non à petites cellules

Le cancer bronchique non à petites cellules représente la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques. Il est la première cause de décès par cancer dans la population masculine.

Chaque cancer est défini en stades par la classification clinique TNM regroupant la Tumeur primaire, les ganglions régionaux et les Métastases.

La tumeur primaire T contient plusieurs catégories :

- TX : tumeur primaire non connue ou prouvée par l'existence de cellules malignes
- T0 : absence de tumeurs identifiable
- T1 : tumeur de 3 cm ou moins
- T2 : tumeur avec un élément d'extension (T2a : tumeur de plus de 3 et inférieure ou égale à 5 cm et T2b : tumeur de plus de 5 cm et inférieure ou égale à 7 cm)
- T3 : tumeur de plus de 7 cm avec au moins un caractère invasif
- T4 : tumeur quelle que soit sa dimension comportant un envahissement quelconque (médiastin, œsophage, trachée...)

Les ganglions régionaux N vont du stade NX (envahissement inconnu) au stade N3 (métastases ganglionnaires).

Les métastases M contiennent deux catégories avec M0 (pas de métastase à distance) à M1 (existence de métastases) sous divisés en M1a et M1b (métastases à distance).

Navelbine® est indiqué dans le stade IIIB (T4 N2 M0 ou T1-4 N3 M0) ou stade IV (T1-4 N0-3 M1) en mono chimiothérapie (cf. table 2).

	N0	N1	N2	N3
<b>T1</b>	IA	IIA	IIIA	IIIB
<b>T2a</b>	IB	IIA	IIIA	IIIB
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
<b>M1a, b</b>	IV	IV	IV	IV

**Table 5 : Classification des cancers bronchiques (18)**

Les stades IIIB sont jugés inopérables sauf rares cas particuliers. Leur stratégie thérapeutique repose sur : soit une radiothérapie exclusive, soit une association radio chimio-radiothérapie séquentielle, soit une association chimio-radiothérapie concomitante. Quant au stade métastatique (stade IV), la stratégie thérapeutique est basée sur de la chimiothérapie.(18)

#### II.3.2.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Lors d'une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament ex- AFSSAPS) définit le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (AMSR). Le SMR est un critère prenant en compte plusieurs aspects : la gravité de la pathologie et les données propres au médicament dans cette indication donnée. En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR sont définis. Quant à l'AMSR, elle compare le médicament face aux autres alternatives thérapeutiques utilisées dans cette indication.

Face à cette affection grave, l'efficacité de Navelbine® est considérée comme modeste dans cette indication, mais au vu des alternatives thérapeutiques peu nombreuses, son service médical rendu est important.

La commission de transparence de l'HAS (Haute Autorité de Santé) a conclu : « lorsque Navelbine® capsule molle permet de conduire le traitement à domicile sans recours à une perfusion, cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu important de niveau II ». À ce stade de la maladie, l'hospitalisation et la pénibilité des traitements sont à prendre en compte. Navelbine® permet de les

éviter. Toutefois en raison de sa toxicité digestive supérieure, l'administration de Navelbine® oral ne sera pas proposée aux patients en mauvais état général.(19,20)

Navelbine® capsules molles rejoint donc les spécialités utilisées en chimiothérapie cytotoxique s'effectuant toutes par voie IV basé sur une association d'un sel de platine (Cisplatyl® ou autre) avec soit vinorelbine (Navelbine®), soit Paclitaxel (Taxol®), soit Gemcitabine (Gemzar®).

## II.4. Une seconde indication thérapeutique

Le 14 mars 2005, l'Agence Française des produits de santé (Afssaps nouvellement nommée ANSM) a accordé une autorisation de mise sur le marché pour les capsules molles de Navelbine® dans une deuxième indication : le cancer du sein métastatique en mono chimiothérapie.

### II.4.1. Le cancer du sein métastatique

#### II.4.1.1. Présentation

Premier cancer de la femme, le cancer du sein est accessible à un diagnostic précoce depuis la généralisation en France du dépistage organisé en 2004. Sur le plan anatomique, le parenchyme mammaire est constitué de structures glandulaires destinés à assurer la sécrétion lactée, de canaux excréteurs, de tissus conjonctifs et de tissus adipeux. Chaque sein contient une vingtaine de lobes eux-mêmes composés de 15 à 20 lobules et de leurs canaux excréteurs, les canaux galactophores.

Sur le plan anatomopathologique, la grande majorité des cancers du sein sont des adénocarcinomes se développant au niveau des cellules épithéliales d'un lobule ou de son galactophore extralobulaire. Le cancer peut être lobulaire ou canalaire. Lorsque les cellules cancéreuses restent au niveau de leur tissu d'origine sans franchir la membrane basale (sans coloniser les tissus voisins), on parle de cancer in situ. Dès franchissement de la membrane basale et envahissement du tissu conjonctif de soutien, les cellules cancéreuses entrent en contact avec les vaisseaux sanguins et lymphatiques : on parle de cancer infiltrant ou invasif. Comme dans le cancer bronchique non à petites cellules, la classification TNM y est appliquée.(21)

## II.4.1.2. Place dans la stratégie thérapeutique

À ce stade d'évolution clinique, la chimiothérapie et l'hormonothérapie ont une efficacité incontestable mais transitoire, nécessitant un changement de traitement fréquent. La radiothérapie occupe une place importante comme traitement palliatif à visée anti tumorale et antalgique. La forme orale présente un avantage de commodité d'administration. Cependant, de manière générale, les associations de chimiothérapie ont montré une plus grande efficacité que les mono chimiothérapies.

En raison de la pathologie engageant le pronostic vital et d'un besoin thérapeutique insuffisamment couvert, le service médical rendu de Navelbine® est important. Quant à l'ASMR, la commission de transparence de l'HAS conclut : « dans l'indication cancer du sein métastatique, compte tenu d'une efficacité moindre par rapport à la voie intraveineuse, Navelbine® capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) ».

La population cible de Navelbine® est estimée à 15 300 patientes par an. Compte tenu de la place limitée de la spécialité dans la stratégie thérapeutique, la population cible est vraisemblablement restreinte.(22,23)

Depuis l'arrêté du 1<sup>er</sup> mars 2006 concernant la sortie de la réserve hospitalière, la firme Pierre Fabre commercialise en ville les capsules molles de Navelbine®, et sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables à 100% par la sécurité sociale.(24–26)

## II.4.2. Des études

### II.4.2.1. La pharmacocinétique associée à une phase I

Une étude phase I de Navelbine®, menée sur vingt-six patients recevant des doses allant de 60 à 100 mg/m<sup>2</sup>/semaine, a été conduite afin d'obtenir les premières preuves de son activité dans le cancer du sein métastatique. L'un des objectifs principaux est de déterminer la dose maximale tolérée administrée une fois par semaine et de sélectionner une dose pour les études cliniques suivantes. Les objectifs secondaires étaient la réponse tumorale dans l'indication thérapeutique supposée et la pharmacocinétique de Navelbine®.

La dose de 100 mg/m<sup>2</sup>/semaine a été définie comme la dose maximale tolérée depuis que cinq des six patients ont développé des toxicités limitant la dose après la



première administration : neutropénie de grade 4 chez trois patients associée à une constipation de grade 3 chez un patient et des vomissements de grade 3 chez les autres, constipation de grade 4 chez un patient et des vomissements de grade 4 chez le dernier. Afin de mieux définir le modèle de toxicité à 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine, sept autres patients ont été traités à cette dose selon le protocole. En outre, comme la vinorelbine a bien été tolérée chez les six premiers patients à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine, quatre des six patients initialement traités à 100 mg/m<sup>2</sup>/semaine ont reçu d'autres administrations à 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine. Comme dans le cancer bronchique non à petites cellules, les mêmes toxicités de vinorelbine sont retrouvées dans le cancer du sein métastatique.

Des échantillons de sang et d'urines ont été prélevés afin de caractériser la pharmacocinétique de Navelbine®. L'absorption de vinorelbine est rapide, avec des pics individuels de concentrations dans le sang ou dans le plasma observés entre 30 minutes et trois heures après l'administration. Les concentrations de vinorelbine dans le sang sont plus importantes mais parallèles aux concentrations dans le plasma.

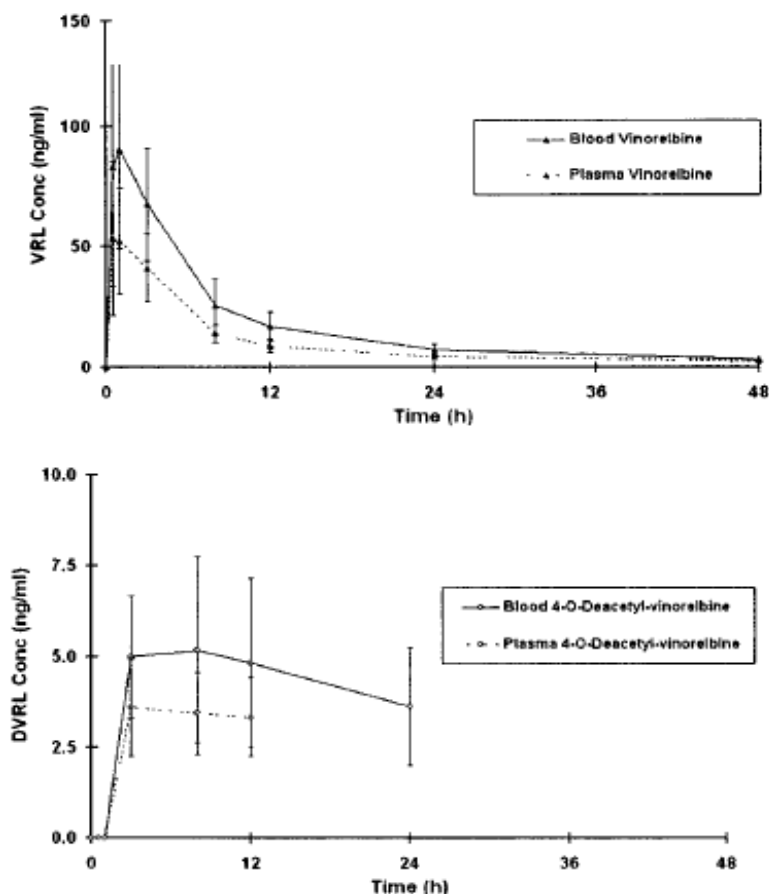


Figure 10 : Profils sanguins et plasmatiques de vinorelbine (VRL) et de son métabolite 4-O-déacétylvinorelbine (DVRL) après administration de 80 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine oral. (27)

Les concentrations à la fois de vinorelbine et de son métabolite, le 4-O-déacétylvinorelbine étaient plus élevées dans le sang que dans le plasma. Les principaux paramètres pharmacocinétiques ont été calculés pour chacune des doses. Les demi-vies terminales étaient d'environ douze-quinze heures. Les comparaisons des ratios de C<sub>max</sub> (concentration maximale) et de l'aire sous la courbe entre le sang et le plasma n'ont montré aucune différence entre les doses, indiquant que la distribution de vinorelbine n'est pas affectée par des doses comprises entre 60, 80 et 100 mg/m<sup>2</sup>/semaine.

Aucune relation n'a été trouvée entre les paramètres pharmacocinétiques et la légère variation des globules rouges, des plaquettes ou de l'hémoglobine entre J0 et J8. En revanche, des relations significatives ont été trouvées entre l'aire sous la courbe à la concentration au bout de 24 heures et la déplétion des cellules de la lignée blanche et des granulocytes démontrant que les paramètres pharmacocinétiques peuvent-être corrélés avec l'apparition de la leucopénie ou de la neutropénie.

Six des quatorze patients évaluable ayant reçu une dose de 80 mg/m<sup>2</sup> ou plus par semaine ont répondu. Quatre de ces patients avaient été précédemment traités par un schéma thérapeutique contenant de l'anthracycline ou du docétaxel pour le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Cette activité semble être cohérente avec l'efficacité rapportée pour la vinorelbine intraveineuse à 30 mg/m<sup>2</sup>/semaine en mono chimiothérapie. Les taux de réponse variant entre 35 à 59% et de 20 à 30% ont été atteints chez les patients en première et seconde ligne respectivement. En résumé, l'activité anti-tumorale de Navelbine® oral observée chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique semble également comparable à l'activité de la forme intraveineuse.(27)

Une attention accrue au confort du patient, ses préférences, et des questions pharmaco économiques justifient la poursuite du développement galénique de cette formulation orale de vinorelbine.

#### II.4.2.2. Essai dans son indication

Un essai de phase II a été réalisé afin d'évaluer les profils d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétique de Navelbine®. Vinorelbine a été donné comme chimiothérapie de première ligne dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Soixante-quatre patients ont été inclus pour recevoir Navelbine® une fois par semaine pour un total de huit semaines à moins que la progression ou la toxicité soit survenue. Le protocole fut le suivant : 60 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour les trois

premières administrations puis augmentée jusqu'à 80 mg/m<sup>2</sup> pour les suivantes à condition qu'il n'y ait pas de neutropénie de grade 4 ou pas plus d'un épisode de neutropénie de grade 3. Les patients ayant une réponse objective ou une stabilisation de la maladie ont poursuivi le traitement jusqu'à un total de douze semaines voire plus.

Sur les 58 patients éligibles, les taux de réponse étaient les suivants : réponse complète pour 4 patients (6,9%), réponse partielle chez 14 patients (24,1%), pas de changements chez 18 patients (31%), progression de la maladie chez 22 patients (37,9%), pour un taux de réponse global de 31% avec une durée médiane de réponse de 31,8 semaines. Ces taux de réponses ont tendance à être plus élevés chez les patients ne présentant pas d'atteinte viscérale, ayant moins de trois organes impliqués, et/ou ayant reçu avant une hormonothérapie adjuvante. Dans l'intention de traiter la population de soixante-quatre patients, le taux de réponse était de 30%. La médiane de survie sans progression était de 17,4 semaines. Le suivi étant trop court pour rendre compte d'une analyse de la survie globale.

La population étudiée semble être associée à des facteurs pronostiques plus pauvres que ceux traités dans les études de phase II de Navelbine® intraveineux.

Study	Schedule*	n	OR (%)	TTP (months)	MS (months)
Fumoleau et al. <sup>11</sup>	30	145	41	5.8	18
Garcia-Conde et al. <sup>12</sup>	30	50	50	5	15
Romero et al. <sup>13</sup>	30	44	41	6	—
Weber et al. <sup>14</sup>	30	60	35	4.5	15.5
Bruno et al. <sup>15</sup>	30	63	44	3	11.7
Vogel et al. <sup>16</sup>	30	56	38	9	—
Terenziani et al. <sup>17</sup>	30**	27	59	—	19
Twelves et al. <sup>18</sup>	25	34	50	4.4	10

**Table 6 : Etudes de phase II de Navelbine® IV en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique (ABC). N = nombre de patients, OR = réponse globale, TTP = temps de progression, MS = médiane de survie (28)**

Cependant, la durée de réponse et la survie sans progression sont comparables à ceux de l'ensemble des études publiées de Navelbine® IV, dans lesquelles la durée médiane de réponse variait de 18 à 60 semaines, et le temps médian jusqu'à progression était de 13 à 25 semaines.

Des questionnaires de base afin d'analyser la qualité de vie, ont été complétés par 56 patients mais moins de la moitié de la population était encore à l'étude lors des troisièmes et quatrièmes évaluations. Le taux de questionnaire rempli a diminué : 71,7% lors de la première évaluation, puis 50% pour la seconde suivie de 23,8%

pour la troisième et enfin 17,6% pour la quatrième évaluation. Par conséquent, l'analyse a été restreinte aux ensembles disponibles contenant la base de référence, la première, et la deuxième évaluation. Il n'y avait pas de différences significatives entre ces évaluations pour les échelles fonctionnelles. Les échelles de symptômes ont montré des augmentations pour les nausées / vomissements et la diarrhée, mais des diminutions pour la constipation et la douleur. L'état de santé global n'a montré aucune variation significative entre la base de référence et la seconde évaluation.(29)

En conclusion, les profils d'efficacité et de toxicité de Navelbine® sont favorables à ceux de Navelbine® IV, et cette nouvelle formulation semble être une alternative potentiellement utile.(30)

## II.5. Les extensions d'indications à la poly chimiothérapie

### II.5.1. Association au Cisplatine dans le cancer bronchique non à petites cellules

Avant toute extension d'indication de Navelbine® de la mono chimiothérapie à la poly chimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPNC), le dossier doit reposer sur des études cliniques. Celui-ci repose sur trois études de phase II non comparatives dont une associée au Cisplatine sera développée.(31,32)

Une étude de phase II alternant vinorelbine IV et oral associé à Cisplatine, a été désignée pour déterminer le taux de réponse, le profil de sécurité, la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie des patients atteints d'un CBNPC au stade IIIB/IV. Cinquante-six patients naïfs de chimiothérapie ont reçu 100 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatine et 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine IV le premier jour, suivi de 60 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine orale aux jours 8, 15 et 22 tous les vingt-huit jours.

Sur les 56 patients, 51 étaient évaluable sur les résultats du traitement. Après examen par un panel indépendant, 17 réponses partielles ont été comptées : 30% dans l'intention de traiter (de 18% à 42%) et 33% chez les 51 patients (de 20% à 46%). La durée médiane de survie était de 14,8 mois. La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois (de 3,7 à 6,4 mois), et la médiane de survie complète était de 8,9 mois (de 8,8 à 11,7 mois). La probabilité médiane de survie à un an était de 37% (de 24% à 50%).

Quarante-deux patients ont complétés le questionnaire sur leur qualité de vie à leur inclusion. Trente-quatre patients ont pu être évalués sur leur questionnaire après le premier cycle de traitement, tandis que vingt-deux l'ont été pour le second cycle. Deux analyses du questionnaire de la qualité de vie ont été effectuées en deux sous populations, définies en fonction de leur respect à remplir le questionnaire du premier au second cycle.

Chez la première sous population, la comparaison des échelles de scores fonctionnels entre la base de référence et la première montrent une aggravation des scores physiques et sociaux. Les autres items ont été légèrement aggravés.

Dans la seconde sous population, les scores fonctionnels étaient stables excepté les scores sociaux et physiques. L'échelle des symptômes a montré une amélioration des symptômes spécifiques au cancer du poumon (douleur, dyspnée), et les troubles du sommeil. Comme prévu dans cette combinaison (à cause des effets indésirables des spécialités thérapeutiques), les échelles de nausées/vomissements et diarrhées ont été aggravées chez les deux sous populations.

L'analyse du questionnaire chez les deux sous populations a montré une stabilisation, ou une légère amélioration des items spécifiques au cancer du poumon (dyspnée, toux, hémoptysie, dysphagie et douleurs) alors que les toxicités spécifiques au traitement (alopécie et neuropathie périphérique) ont été aggravées.(31)

En conclusion, l'efficacité et la sécurité du schéma thérapeutique alternant les deux formes pharmaceutiques de Navelbine® en association au Cisplatine sont similaires au schéma thérapeutique utilisant exclusivement Navelbine® IV, tout en considérant que la facilité d'administration et le confort du patient peuvent favoriser cette nouvelle approche.

Le dossier d'extension a reposé sur trois études dont voici les résultats : le pourcentage de réponse globale observé a été de 15% à 30% selon l'étude et la médiane de survie globale de 8,9 mois à 10 mois. Ces résultats ont été observés dans les études où les deux formes pharmaceutiques de vinorelbine étaient utilisées.

Navelbine® représente dans cette indication en association à un sel de platine, une alternative à la forme IV principalement au jour huit du protocole de traitement.

En effet, à un stade avancé du CBNPC (stade IIIB/IV), le traitement standard de première intention est une bithérapie à base d'un sel de platine (Cisplatine ou Carboplatine) associé à la Gemcitabine ou à Vinorelbine ou au Docétaxel ou Paclitaxel. Le taux de survie à un an avec ces traitements est compris entre 31% et 46% selon les études. La bithérapie incluant un sel de platine semble augmenter d'environ deux mois, par rapport à Cisplatine en monothérapie, la survie globale et le temps jusqu'à échec du traitement. Environ 20 000 patients par an sont potentiellement éligibles à un traitement de première ligne pour un cancer bronchique de stade localement avancé ou métastatique.(33)

La commission de transparence de l'HAS a évalué le SMR et l'ASMR. Le service médical rendu est important. Quant à l'ASMR, la commission conclut : « Navelbine® capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules ».(34)

#### II.5.2. Association au Xeloda® dans le cancer du sein métastatique

Les objectifs d'une chimiothérapie optimale pour le cancer du sein métastatique est d'améliorer la qualité et la durée de rémission tout en maintenant la qualité de vie du patient. Depuis quelques années, la chimiothérapie orale se développe tentant de renverser la tendance d'un traitement uniquement administré par voie IV. En pratique, le schéma standard de la chimiothérapie est basé sur les anthracyclines. A cause du risque de toxicité cardiaque cumulative, il y a eu un besoin de développer des alternatives au traitement (les taxanes) hors utilisation des anthracyclines. Chez des patients prétraités par anthracyclines ou taxanes, deux spécialités sont couramment utilisées en mono chimiothérapie : vinorelbine (Navelbine®) et capecitabine (Xeloda®).(35)

Avant toute extension d'indication, le dossier de Navelbine® repose sur quatre études de phase II non comparatives ayant évalué l'efficacité et la tolérance de vinorelbine capsule molle en association à l'épirubicine, au docétaxel, au paclitaxel et à la capecitabine. C'est cette dernière étude qui sera développée.(36,37)

Trente-huit patients atteints d'un cancer du sein métastatique, réfractaires aux anthracyclines et taxanes, ont été inclus dans cette étude. Ce traitement a consisté à administrer par voie orale 60 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine (jours un et huit) et 2000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabine (jours deux à sept et neuf à seize) toutes les trois semaines.

Sur les 38 patients, on a observé deux réponses complètes (5,4%), treize réponses partielles (34%), quatorze stabilisation de la maladie (37,8%) et neuf progression de la maladie (26,3%). Le temps médian de progression était de 4,5 mois (de 1 à 18 mois), la durée médiane de réponse était de sept mois (de 2 à 18 mois), et la durée médiane de survie était de dix mois (de 2 à 26 mois). La combinaison de ces deux formes orales est bien tolérée et efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique réfractaire aux traitements par anthracyclines et taxanes. Elle peut-être considérée comme une alternative.(36)

Dans ce dossier de Navelbine®, le pourcentage de réponse globale, c'est-à-dire la réponse complète (disparition de la tumeur) et la réponse partielle (réduction de la taille tumorale de plus de 50%) a varié selon les études entre 33,3% et 51%.(28,38)

Toutefois, la commission de l'HAS souligne que ces résultats ont été observés chez deux études sur quatre où Navelbine® était utilisé par voie orale ou IV. Le SMR est important mais cette spécialité par voie orale n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu.(39,40)

Le 6 juin 2012, la commission de transparence de l'HAS a examiné le dossier de Navelbine® voie orale *via* les données de prescription, l'actualisation des données disponibles. Les données rassemblées ne modifient pas les conclusions précédentes dans les différentes indications : maintien d'un SMR important.(41)

## **PARTIE II : LA CHIMIOOTHERAPIE PAR VOIE ORALE**

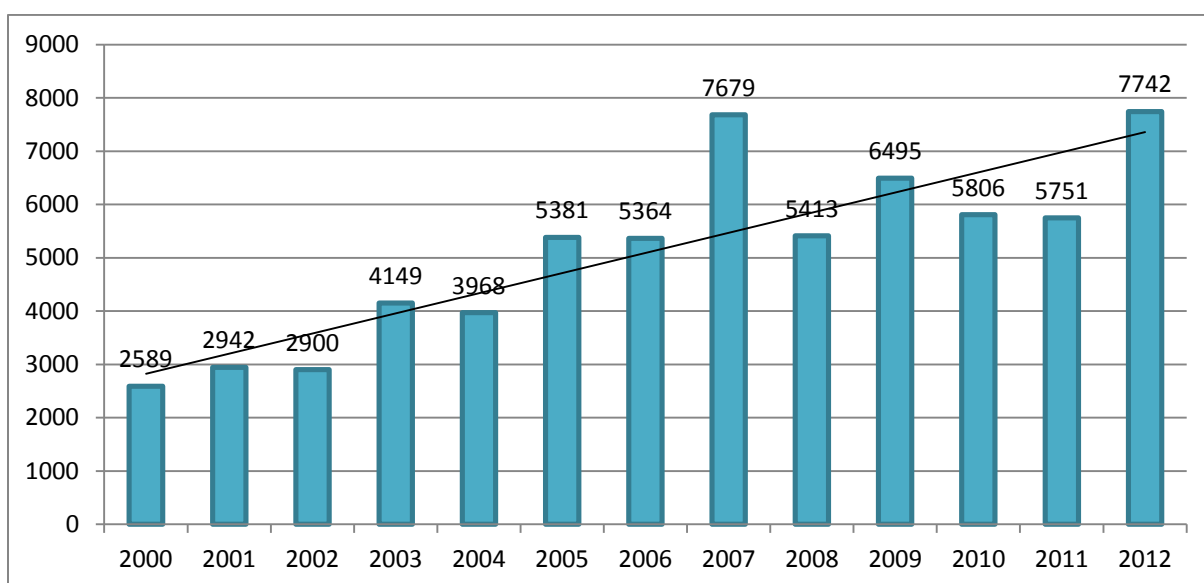


Facilitée par un certain nombre de dispositions réglementaires dont la sortie de la réserve hospitalière, la chimiothérapie anticancéreuse par voie orale s'est développée suite aux recommandations institutionnelles et les préférences des patients. Les premiers cytotoxiques oraux étaient des dérivés de médicaments utilisés en routine par voie intraveineuse. C'est le cas de Navelbine®.(42)

### I. L'expansion de la chimiothérapie orale

La chimiothérapie orale, prescrite par les spécialistes des établissements de Santé, est délivrée dans les officines et est prise à domicile. Selon les cas, elles peuvent être un complément de molécules intraveineuses administrées en milieu hospitalier, s'y substituer ou être utilisées exclusivement.

Pour illustrer ce propos, une recherche simple a permis de démontrer l'avancée de la chimiothérapie orale. Cette recherche se base sur le moteur de recherches Science Direct. Le filtre utilisé est le terme anglais « oral chemotherapy ».



**Figure 11 : Nombre d'articles par année répondant au terme « oral chemotherapy »(43)**

## I.1. La sortie de la réserve hospitalière

Le Ministère de la Santé et la protection sociale a publié le 16 juin 2004 un décret sur la rétrocession hospitalière. Ce décret prévoit :

- Une modification des catégories de médicaments à prescription restreinte ainsi que des critères justifiant leur classement
- L'établissement des critères et modalités d'inscription des médicaments sur une liste prévue.

Ceci entraîne une modification des conditions et du circuit de prescription, et de dispensation de certains médicaments. L'objectif est de faciliter l'accès des patients aux médicaments en permettant une dispensation en officine de ville et leur donnant ainsi accès à des conseils de proximité.

Un médicament en prescription restreinte pourra être désormais classé dans l'une des cinq catégories suivantes :

1. Médicament réservé à l'usage hospitalier
2. Médicament à prescription hospitalière
3. Médicament à prescription initiale hospitalière
4. Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes
5. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Un médicament mentionné dans les catégories 4 ou 5 peut se cumuler entre ces deux catégories ou une des autres catégories de prescription restreinte.(44)

## I.2. L'augmentation du nombre de molécules disponibles

La pratique de la chimiothérapie orale tend à prendre une place majeure dans les traitements anticancéreux : en substitution possible de formes intraveineuses, mais aussi l'accès à des molécules innovantes qui sont et seront de plus en plus utilisées au domicile des patients.

En 1995, seulement douze molécules cytotoxiques étaient disponibles par voie orale : sept alkylants, quatre antimétabolites et un intercalant. Depuis la sortie de la réserve hospitalière, et l'avènement de nouvelles classes thérapeutiques (les thérapies ciblées), le nombre de molécules disponibles par voie orale n'a cessé de flamber.

Ceci est représenté par les deux tableaux comparatifs suivants.

Spécialité	DCI	Classe
<b>Alkéran®</b>	Melphalan	Alkylant
<b>Belustine®</b>	Lomustine	Alkylant
<b>Celltop®</b>	Etoposide	Intercalent
<b>Chloraminophène®</b>	Chlorambucil	Alkylant
<b>Endoxan®</b>	Cyclophosphamide	Alkylant
<b>Estracyt®</b>	Estramustine	Alkylant
<b>Fludara®</b>	Fludarabine	Antimétabolite
<b>Glivec®</b>	Imatinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Hexastat®</b>	Altretamine	Alkylant
<b>Hydrea®</b>	Hydroxyurée	Antimétabolite
<b>Lanvis®</b>	Tioguanine	Antimétabolite
<b>Methotrexate Bellon®</b>	Methotrexate	Antimétabolite
<b>Myleran®</b>	Busulfan	Alkylant
<b>Natulan®</b>	Procarbazine	Alkylant
<b>Navelbine orale®</b>	Vinorelbine	Poison du fuseau
<b>Purinéthol®</b>	Mercaptopurine	Antimétabolite
<b>Targretin®</b>	Bexarotène	Agent différenciateur
<b>Temodal®</b>	Temozolomide	Alkylant
<b>UFT®</b>	Tegafur / Uracile	Antimétabolite
<b>Vépéside®</b>	Etoposide	Inhibiteur de la topo-isomérase
<b>Vercyte®</b>	Pipobroman	Alkylant
<b>Vésanoïd®</b>	Trétinoïne	Agent différenciateur
<b>Xeloda®</b>	Capécitabine	Antimétabolite
<b>Zavedos®</b>	Idarubicine	Intercalent

**Tableau 1 : Chimiothérapies orales disponibles en 2003(45)**

<b>Spécialité</b>	<b>DCI</b>	<b>Classe</b>
<b>Afinitor®</b>	Everolimus	Inhibiteur de protéine kinase (mTOR)
<b>Agrélin®</b>	Anagrélide	Antiagrégant plaquettaire
<b>Alkéran®</b>	Melphalan	Alkylant
<b>Belustine®</b>	Lomustine	Alkylant
<b>Caprelsa®</b>	Vandétanib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Celltop®</b>	Etoposide	Intercalent
<b>Chloraminophène®</b>	Chlorambucil	Alkylant
<b>Endoxan®</b>	Cyclophosphamide	Alkylant
<b>Estracyt®</b>	Estramustine	Alkylant
<b>Fludara®</b>	Fludarabine	Antimétabolite
<b>Gliolan®</b>	Acide aminolevulinique	Cytotoxique sensibilisant
<b>Glivec®</b>	Imatinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Hexalen®</b>	Altretamine	Alkylant
<b>Hexastat®</b>	Altretamine	Alkylant
<b>Hycamtin®</b>	Topotécan	Inhibiteur de la topo-isomérase
<b>Hydrea®</b>	Hydroxyurée	Antimétabolite
<b>Inlyta®</b>	Axitinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Iressa®</b>	Gefinitinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Lanvis®</b>	Tioguanine	Antimétabolite
<b>Lysodren®</b>	Mitotane	Cytostatique hormonal
<b>Methotrexate Bellon®</b>	Methotrexate	Antimétabolite
<b>Myleran®</b>	Busulfan	Alkylant
<b>Natulan®</b>	Procarbazine	Alkylant
<b>Navelbine orale®</b>	Vinorelbine	Poison du fuseau

<b>Nexavar®</b>	Sorafenib tosylate	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Purinéthol®</b>	Mercaptopurine	Antimétabolite
<b>Revlimid®</b>	Lenalidomide	Cytotoxique
<b>Siklos®</b>	Hydroxycarbamide	Antimétabolite
<b>Sprycel®</b>	Dasatinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Sutent®</b>	Sunitinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Tarceva®</b>	Erlotinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Targretin®</b>	Bexarotène	Agent différenciateur
<b>Tasigna®</b>	Nilotinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Temodal®</b>	Temozolomide	Alkylant
<b>Thalidomide®</b>	Thalidomide	Antiangiogénique
<b>Tyverb®</b>	Lapatinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>UFT®</b>	Tegafur / Uracile	Antimétabolite
<b>Vépéside®</b>	Etoposide	Inhibiteur de la topo-isomérase
<b>Vercyte®</b>	Pipobroman	Alkylant
<b>Vésanoïd®</b>	Trétinoïne	Agent différenciateur
<b>Votrient®</b>	Pazopanib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Xagrid®</b>	Anagrélide	Antiagrégant plaquettaire
<b>Xalkori®</b>	Crizotinib	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>Xalpurine®</b>	6 mercaptopurine	Cytotoxique
<b>Xeloda®</b>	Capécitabine	Antimétabolite
<b>Zavedos®</b>	Idarubicine	Intercalent
<b>Zelboraf®</b>	Vemurafenib	Inhibiteur de Sérine-Thréonine kinase
<b>Zolinza®</b>	Vorinostat	Inhibiteur d'histone désacétylase
<b>Zytiga®</b>	Abiratérone	Antiandrogène

**Tableau 2 : Chimiothérapies orales disponibles en décembre 2012(46,47)**

En 2003, les molécules disponibles étaient au nombre de 24 molécules et neuf ans plus tard, une augmentation de presque 50% les fait atteindre à 49 molécules. Ainsi, entre 1995 et décembre 2012, le nombre de chimiothérapies disponibles par voie orale a augmenté de près de 200%.(45–47)

De nouvelles et nombreuses molécules sont en cours de développement sous forme orale et pourraient faire l'objet de nouvelles autorisations de mise sur le marché dans les mois et années à venir.

## II. Les caractéristiques requises d'une formulation orale

Le développement d'une formulation orale doit être basé sur la prédictibilité de la biodisponibilité, une efficacité équivalente ou supérieure à la forme intraveineuse, un profil de tolérance similaire voire amélioré et une compliance attendue du patient.

### II.1. Une pharmacocinétique linéaire et reproductible

#### II.1.1. La biodisponibilité

##### II.1.1.1. Définition

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.

#### II.1.1.2. Le facteur quantitatif de biodisponibilité

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.

Le facteur quantitatif de biodisponibilité, notée par la lettre F, peut-être appréciée par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

- La biodisponibilité absolue : c'est une comparaison de l'exposition après une administration extravasculaire avec celle qui est obtenue avec une voie intraveineuse qui sert de référence (présumée être de 100%). Elle représente le pourcentage de la dose administrée (de 0 à 100%) qui atteint la circulation générale.
- La biodisponibilité relative : c'est une comparaison de deux formulations (ou de deux voies d'administration pour la même formulation) sans faire référence à la voie intraveineuse. Le but est de comparer relativement deux biodisponibilités en vue par exemple de choisir la meilleure modalité d'administration.

Il existe de nombreuses approches pour évaluer une biodisponibilité absolue. La plus classique consiste à comparer les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) obtenues en fonction du temps après administration de chaque forme séparément. Celles-ci sont proportionnelles à la quantité de médicament présent dans la circulation générale.(48)

F est obtenu selon :  $F = (\text{AUC voie orale}) / (\text{AUC voie intraveineuse})$

#### II.1.1.3. Les facteurs influençant la 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.

#### II.1.1.3.1. 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 :

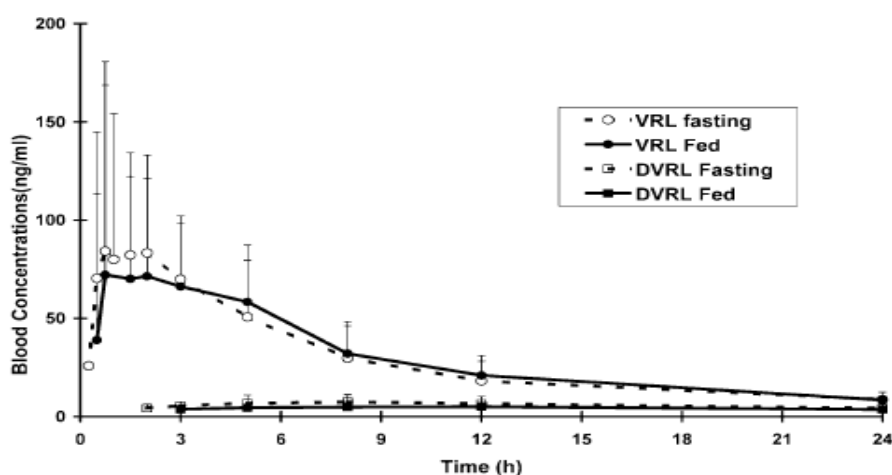
- Une insensibilité à la modification gastrointestinale après ingestion de nourriture
- Une absorption rapide et complète à travers le tractus gastrointestinal
- Une bonne absorption à travers le petit et le gros intestin(49)

Les effets de la nourriture sur la pharmacocinétique et le profil de sécurité de Navelbine® ont été évalués chez dix-huit patients atteints de tumeurs solides ou de lymphomes. L'objectif de l'étude était de comparer le profil pharmacocinétique lors



d'une prise concomitante d'aliments avec Navelbine® et une prise de Navelbine® après le repas.

Après administration concomitante des aliments avec Navelbine®, la pharmacocinétique était comparable à celle observée chez les patients à jeun. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les patients à jeun et ceux ayant pris un repas, de même aucun effet de période n'a été observé. La figure 12 montre les concentrations de Navelbine® et de son métabolite chez les patients à jeun et ceux ayant ingéré de la nourriture. Les concentrations sont similaires.



**Figure 12 : Concentrations de Navelbine®(VRL) et de son métabolite (DVRL) chez les patients ayant reçu 80 mg/m<sup>2</sup> de Navelbine® à jeun (fasting) ou lors d'un repas (fed)(50)**

Les concentrations maximales semblaient être retardées (T<sub>max</sub> à 1h40 chez les patients à jeun et à 2h30 chez les patients « alimentés ») mais n'ont été ni diminuées ni augmentées chez les patients ayant ingéré de la nourriture. Ce retard dans l'absorption est attribué à une livraison ultérieure de l'estomac à l'intestin grêle.

Lorsque le délai d'action dépend de la rapidité de l'absorption, une modification du T<sub>max</sub> est susceptible d'avoir des conséquences thérapeutiques. Cependant pour Navelbine® administré de façon hebdomadaire, un délai d'une heure est peu susceptible d'être cliniquement pertinent. 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.(50)

### II.1.1.3.2. 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.

Niveau d'interaction	Spécialités	Risques encourus
<b>Contre-indication</b>	Vaccin anti-amaril	Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle
<b>Association déconseillée</b>	Autres vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle
<b>Association déconseillée</b>	Phénytoïne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque de survenue de convulsion par diminution de l'absorption digestive de Phénytoïne par Navelbine®</li> <li>• Ou risque majoré de toxicité ou perte d'efficacité de Navelbine® par augmentation du métabolisme hépatique par Phénytoïne</li> </ul>
<b>Association déconseillée</b>	Itraconazole	Majoration de la neurotoxicité par diminution du métabolisme hépatique de Navelbine® par Itraconazole

**Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses avec Navelbine®(51)**

La superfamille d'enzymes du cytochrome P450, exprimée au niveau du foie et de l'intestin, est le principal système enzymatique d'oxydation utilisé lors du métabolisme de la substance active. Elle comprend environ 40 enzymes mais seulement sept enzymes des Cytochromes sont impliqués dans 90% du processus oxydatif de la substance anticancéreuse. Pour Navelbine®, les cytochromes 3A4 et 3A5 sont impliqués dans la biotransformation de Navelbine® lors de son métabolisme.(49)

Etant donné que le cytochrome 3A4 est principalement impliqué dans le métabolisme de vinorelbine, l'association avec de puissants inhibiteurs de cette isoenzyme peut augmenter la concentration sanguine de vinorelbine et la combinaison de puissants inducteurs de cette isoenzyme peut diminuer sa concentration sanguine (cf. table 4).

	Cytochromes	Protéines Résistantes	Effet sur la concentration sanguine
Vinorelbine	3A4, 3A5		Augmentation => plus actif
		Gp-P, MRP 1 MRP 2	Diminution => moins actif

**Table 4 : Effets des inhibiteurs et inducteurs enzymatiques sur la concentration sanguine de Vinorelbine®(49)**

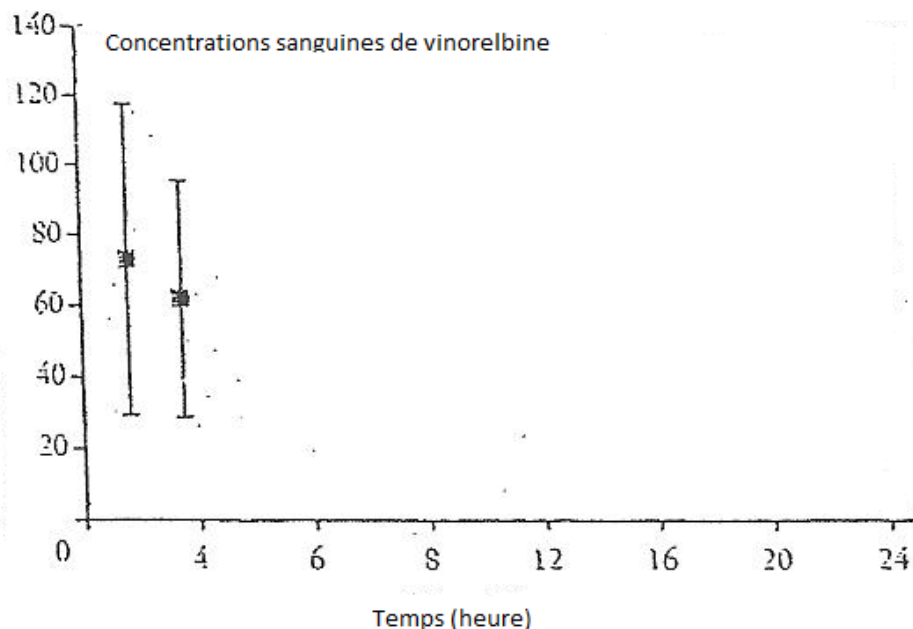
Le pharmacien d'officine joue un rôle indispensable dans l'analyse du traitement prescrit et les médicaments provenant d'autres ordonnances. Celui-ci s'appuiera sur les outils mis à sa disposition : les ouvrages de référence actualisés, l'historique médicamenteux du patient via son dossier pharmaceutique (DP). En cas de doute, le pharmacien n'hésitera pas à contacter l'oncologue (que nous décrivons dans la partie III).

#### II.1.1.3.3. L'âge

L'âge augmente l'incidence des cancers, ce qui est probablement associé aux modifications physiologiques qui influent sur la pharmacocinétique et le métabolisme des médicaments. Par conséquent, la connaissance de la pharmacocinétique chez les personnes âgées est l'un des principaux facteurs pour décider de réduire la dose de l'anticancéreux pour prévenir la toxicité.

Une étude de phase II avait pour but d'évaluer l'influence de l'âge sur la pharmacocinétique de Navelbine® sur les personnes âgées de plus de 70 ans atteintes d'un cancer bronchique non à petites cellules.

Les concentrations sanguines moyennes de Navelbine® sont illustrées dans la figure suivante. Elles indiquent que l'absorption chez les personnes âgées est aussi rapide que chez les patients adultes non âgés. Les valeurs moyennes de concentrations sanguines chez les personnes âgées sont centrées dans l'enveloppe des valeurs des patients jeunes suggérant une pharmacocinétique comparable.



**Figure 13 : Les concentrations sanguines de vinorelbine chez les deux populations en fonction du temps(52)**

Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés. Ceux-ci confirment une absorption rapide de vinorelbine chez l'ensemble des deux populations. Aucune différence statistique n'a été observée pour l'exposition sanguine ( $C_{max}$  et aire sous la courbe) ou la clairance totale et demi-vie d'élimination entre ces deux populations.

De même, la biodisponibilité a été calculée. Des biodisponibilités comparables ont été observées de même que des variabilités interindividuelles similaires (cf. table suivante).

	Population jeune	Population plus âgée
Biodisponibilité	35,7% +/- 11,3%	37,6% +/- 12,6%
Variabilité	32%	33%

**Table 5 : Les paramètres pharmacocinétiques de Vinorelbine chez les deux populations(52)**

Afin d'évaluer si l'âge peut influencer la pharmacocinétique de Navelbine®, une corrélation entre l'âge et la clairance totale de vinorelbine a été calculée. Une

corrélation négative non significative a été observée entre ces deux paramètres confirmant l'absence clinique de modifications de la pharmacocinétique chez les patients âgés.(52)

Ces résultats ne soutiennent aucun ajustement de la dose de vinorelbine sur la base de la pharmacocinétique sur les patients âgés ayant des conditions physiques normales. Parce que de nombreux facteurs physiologiques peuvent être affectés par le vieillissement et avoir un impact direct sur la pharmacocinétique et le métabolisme de Navelbine®. C'est à l'oncologue, avec son analyse clinique de définir, si oui ou non, une réduction de dose est nécessaire chez ce patient âgé.

#### II.1.1.3.4. La variabilité interindividuelle

La variabilité interindividuelle de l'élimination des cytotoxiques est responsable en partie de la variabilité de réponse à ces traitements. C'est pourquoi les posologies des cytotoxiques anticancéreux doivent être adaptées individuellement aux capacités d'élimination des patients.

Une grande variabilité interindividuelle de toxicité est observée en pratique. Cela s'explique en partie par la variabilité pharmacocinétique responsable d'une variabilité en termes d'exposition mais aussi des facteurs pharmacodynamiques de sensibilité aux cytotoxiques permettant de définir pour chaque patient le niveau de concentration auquel il doit être exposé pour obtenir l'effet souhaité.

La variabilité interindividuelle de l'élimination de Navelbine® via les cytochromes 3A4 et 3A5 est responsable en partie de la variabilité de réponse au traitement. Ainsi, chaque posologie doit être adaptée individuellement aux capacités d'élimination du patient en fonction de sa surface corporelle.

De plus, de nombreux éléments peuvent être à l'origine d'une grande variabilité interindividuelle du métabolisme hépatique. En effet, c'est le cas des interactions médicamenteuses avec des inducteurs enzymatiques qui vont augmenter le métabolisme de Navelbine® ou des inhibiteurs enzymatiques qui vont diminuer l'élimination de Navelbine®. De même, des polymorphismes génétiques sur les activités enzymatiques peuvent être à l'origine d'une activité déficiente ou au contraire plus importante.

Enfin, l'état physiopathologique du patient est à prendre en compte. Les affections du foie, comme la cirrhose ou l'hépatocarcinome, peuvent être la cause d'une insuffisance hépatique responsable d'une diminution de l'expression des enzymes du cytochrome.

## II.2. Le rythme d'administration

Deux schémas d'administration sont possibles : l'un calqué sur le rythme intraveineux (cas de Navelbine®), l'autre proposant des administrations en continu.

### II.2.1. 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.(48)

### II.2.2. 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.

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

**Table 6 : Résumé de l'analyse de bioéquivalence(53)**

Une exposition plus importante de la forme orale à 80 mg/m<sup>2</sup> a été observée comparée à 25 mg/m<sup>2</sup> de la forme intraveineuse (IV). Tandis qu'il n'y a aucune différence d'exposition lorsqu'on compare 80 mg/m<sup>2</sup> de la forme orale à 30 mg/m<sup>2</sup> de la forme IV ou 60 mg/m<sup>2</sup> de la forme orale à 25 mg/m<sup>2</sup> de la forme IV.

En conclusion, 80 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine orale correspond à 30 mg/m<sup>2</sup> de la forme IV. De même, 60 mg/m<sup>2</sup> de la forme orale équivaut à 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine IV.(53)

### II.3. Un profil de tolérance similaire

Le profil de tolérance doit être similaire voire dans l'idéal amélioré, correspondant au critère principal du confort de la voie orale par rapport à la forme IV.

Ces deux formes ne sont pas considérées comme équivalentes en termes de tolérance. Comme très souvent avec les médicaments cytotoxiques, on observe que les diarrhées et les nausées / vomissements sont plus fréquents avec la forme orale qu'avec la forme IV. Cependant, la gravité de ces effets secondaires digestifs n'a que peu fréquemment dépassé le grade 2. Ceci a été prouvé lors d'une étude clinique menée sur 115 patients (nous avons décrit cette étude précédemment dans la partie I : l'étude clinique déterminante).

Il est également à noter que ces troubles digestifs sont survenus chez des patients à jeun et ne bénéficiant pas de prophylaxie antiémétique primaire. C'est pourquoi, malgré l'influence du bol alimentaire en termes de pharmacocinétique, il est recommandé de prendre Navelbine® au cours du repas ou au cours d'une collation et d'associer cette prise à une prophylaxie antiémétique.(54,55)

#### II.4. Un rapport bénéfices / risques favorable

L'appréciation de ce rapport est très variable selon les points de vue des médecins ou des patients. 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.

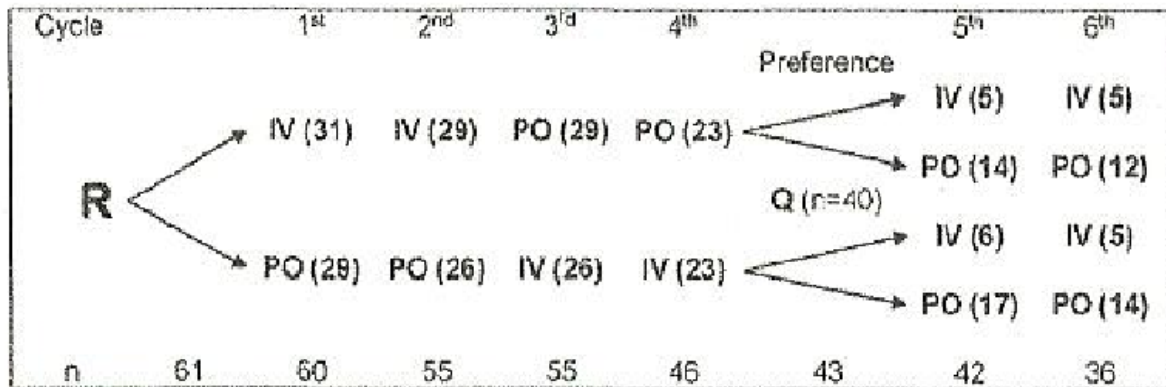
Cliniquement, un essai sur 115 patients montre que l'efficacité de la vinorelbine orale est comparable à celle de la forme IV en termes de médiane de survie sans progression et de taux de réponse. Pour rappel, chez les patients recevant la voie orale, la médiane de survie était de 9,3 mois tandis qu'avec la voie IV, elle était de 7,9 mois.(54,55)

#### II.5. L'acceptabilité pour le patient

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'étude suivante(56) a été conçue avec un objectif principal : évaluer la préférence du patient pour la forme orale ou IV de Navelbine®, en association avec le Carboplatine dans le cancer bronchique non à petites cellules. Le second but est d'évaluer les raisons subjectives de cette préférence.

Soixante-un patients ont été inclus dans cette étude, et ont été séparés dans deux bras différents. Le bras A comprend 31 patients traités initialement par la forme IV suivie de la forme orale de vinorelbine. Le second bras est quant à lui composé de 30 patients traités par le schéma opposé.





**Figure 14 : Représentation de l'étude. Les chiffres entre les parenthèses représentent le nombre de patient recevant le traitement le jour 1 du cycle. N = nombre de patients, Q = questionnaire(56)**

Quarante-trois patients ont subi les quatre cycles et peuvent faire leur choix de traitement pour les deux derniers cycles. À ce stade de choix entre ces deux voies d'administration, 11 patients choisissent la voie IV (soit 22%) et 32 la forme orale (soit 74%).

36 patients sur 43 ont répondu à l'ensemble des seize questions, deux à quinze, un à quatorze, un à six et deux n'ont pas répondu. Les réponses médianes ont été utilisées comme une estimation de l'opinion des patients. En général, le traitement IV et la forme orale ont la même efficacité dans le traitement du cancer. Il y avait quelques inquiétudes au sujet des ennuis avec la voie IV, et son association à la douleur et au temps passé à l'hôpital. Tandis qu'aucune n'était décelée avec le traitement par voie orale malgré le risque d'oubli de prise des capsules, les difficultés à avaler, la prise du traitement à domicile sans le personnel soignant.

L'impression subjective de toxicité globale a été évaluée par deux questions opposées exprimées sur les effets secondaires de la voie orale par rapport à la forme IV. L'ensemble des réponses médianes était « indécis » indiquant une différence subjective des effets secondaires.

La plupart des patients comptent sur leur famille ou amis pour leur soutien et le transport. De même, leur opinion sur le traitement pourrait être importante pour le patient, même si en général la famille et les amis n'ont pas de préférence (réponse médiane « indécis »).

Des différences marquées ont été observées quantitativement au choix de la forme. Pour les patients ayant préféré la forme orale, les effets secondaires sont moins importants et leur vie quotidienne est moins affectée. Tandis que ceux ayant préféré la voie IV sont moins soucieux des risques d'oubli de prise des capsules molles, des vomissements ou de la prise à domicile.

Peu de différences dans les opinions des patients en fonction du bras sont constatées. Pour le bras A, les patients sont moins concernés par les ennuis liés à la voie IV. Et pour le bras B, ils sont plus en désaccord pour dire que la voie orale a plus d'effets secondaires que la voie IV.

La majeure partie des patients, environ les trois-quarts, préfèrent la voie orale. Toutefois, il est important d'assurer une pratique de bonne manipulation de la chimiothérapie orale et d'améliorer l'observance grâce à l'éducation thérapeutique du patient.(56)

### III. Avantages et inconvénients

Les progrès thérapeutiques de ces dernières années, avec le développement de la chimiothérapie orale, ont transformé la pathologie cancéreuse en une maladie chronique. Les avantages et les limites de ces molécules administrées par voie orale sont résumés dans le tableau suivant.

Avantages	Limites
Absence des inconvénients majeurs liés à la voie IV : la ponction veineuse, la morbidité de l'accès veineux, les complications des voies veineuses centrales (infections, thromboses) et le risque d'extravasation	Dérive de la perception concernant la chimiothérapie orale : « serait réservé aux situations proches de la fin de vie avec notion de faible toxicité et d'efficacité médiocre »
Traitement à domicile	Organisation médicale mal adaptée à la prise orale d'anticancéreux : surveillance clinique et biologique des effets secondaires devenant parfois plus lâche
Geste de la chimiothérapie dédramatisé : diminution du fait de subir un	Autonomie du patient : le patient est plus impliqué dans sa prise en charge mais se pose la question de

traitement	l'observance
Diminution du temps passé à l'hôpital pour la perfusion	
Impact sur la vie familiale : le traitement est moins anxiogène, diminution des conséquences familiales du temps passé à l'hôpital	
Economie : diminution des coûts hospitaliers et pour la société	

**Tableau 4 : Avantages et inconvénients de la forme orale(51,57,58)**

### III.1. Un environnement politique favorable

La pathologie cancéreuse est devenue une maladie chronique au cours de laquelle les patients souhaitent mener une vie sociale et professionnelle la plus normale possible. L'organisation des soins impose un passage régulier en hospitalisation traditionnelle ou en hospitalisation de jour ce qui est mal vécu par les patients. Pour répondre à cette situation, le Plan Cancer a vu le jour.

Le Plan Cancer est un ensemble de mesures destiné à lutter contre le cancer. Deux Plans se succèdent. Le Plan Cancer I 2003 – 2007, est initié à la demande du président de la république Jacques Chirac. Ce plan est articulé autour de six thèmes prioritaires : prévenir, dépister, soigner, accompagner, enseigner et comprendre.

Le Plan Cancer II 2009 – 2013 s'inscrit dans la continuité du plan cancer I. Ce nouveau plan va consolider les mesures prises au plan cancer I pour en assurer les applications ou en adapter leur mise en œuvre. De nouvelles propositions mettent l'accent sur :

- De nouveaux efforts de recherche et d'innovation
- Une meilleure prise en compte des inégalités de santé face au cancer
- Le renforcement de la coordination des soins
- De nouvelles initiatives sanitaires et médico-sociales pour mieux accompagner les personnes dans la « vie pendant et après un cancer ».(45–47)

Un troisième plan cancer serait en cours de préparation et axé sur la lutte contre les inégalités face à la maladie.

### III.2. Le contexte économique

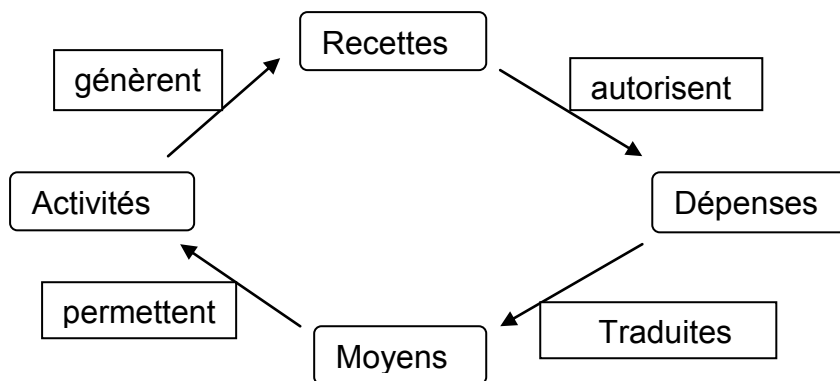
#### III.2.1. Introduction sur le financement

Les modalités de financement des établissements de Santé ont été modifiées depuis 2004. Jusqu'en 2003, deux grandes modalités de financement par l'Assurance Maladie avaient cours :

- Les établissements publics de Santé et les établissements privés participant au service public hospitalier étaient dotés d'une dotation globale (enveloppe ou montant de fonctionnement annuel et limitative), calculée et reconduite sur une base modulée du taux de croissance des dépenses hospitalières globales.
- Dans le domaine de l'hospitalisation privée à but lucratif, les établissements facturaient directement à l'Assurance Maladie des forfaits de prestations (rémunération structurelle) et des actes (rémunération des professionnels de Santé libéraux). Les forfaits de prestation étaient encadrés par un Objectif Quantifié National (OQN) assurant une régulation de type « prix/volumes ». Ils recevaient donc d'ores et déjà des paiements à l'activité.

Mise en place en 2004, la T2A ou tarification à l'activité vise à fournir un outil de financement commun aux établissements de Santé privés et publics. Celle-ci consiste à financer les établissements en fonction de leur activité réelle dans le champ médecine, chirurgie et obstétrique.

Avec la tarification à l'activité, les ressources sont calculées à partir d'une estimation d'activités et de recettes. Le niveau d'activité génère des recettes qui autorisent l'engagement de dépenses transformé en moyens, qui permettent la réalisation d'un certain niveau d'activités, qui génère les recettes...



**Figure 15 : Représentation de la tarification à l'activité**

L'hospitalisation à domicile ou HAD est un cas spécifique. Le modèle appliqué à l'HAD se base sur le principe du « tarif tout compris » qui vise à couvrir l'ensemble des moyens mobilisés pour la prise en charge du patient hospitalisé. Ce type de forfait est le Groupe Homogène de Tarif (GHT) dont le principe de fonctionnement est proche du Groupe Homogène de Séjour (GHS).

Trois modes de financement existent :

- Le paiement au séjour via les groupes homogènes de séjour. Le séjour de chaque patient est classé au sein d'un Groupe Homogène de Malades (GHM). Chaque GHM est ensuite associé à un tarif opposable à l'Assurance Maladie obligatoire : le GHS.
- Le financement des produits de Santé en sus. Le principe de « tarif tout compris » implique dans la majorité des cas, les médicaments et les dispositifs médicaux utilisés au cours d'une hospitalisation afin qu'ils soient intégrés dans ces tarifs. Cependant, un certain nombre de produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) particulièrement onéreux et fixés sur des listes, font l'objet d'un remboursement intégral en sus des tarifs de prestation d'hospitalisation. Ceci permettant de garantir à l'ensemble des patients, un accès égal aux soins et de faciliter la diffusion de l'innovation.
- Les forfaits annuels. Trois grandes activités soumises à autorisation sont financées sous forme de forfait annuel. Elles concernent les urgences, la coordination des prélèvements d'organes et l'activité de greffe.

### III.2.2. Economies réalisées par Navelbine® oral

Face aux agents cytotoxiques administrés en perfusion à l'hôpital dans le cadre du traitement du cancer bronchique non à petites cellules, Navelbine® oral a été mise sur le marché permettant à efficacité équivalente une prise en charge en ville avec dispensation externe dans des conditions de « surveillance particulière ». Une étude d'analyse coût – efficacité des chimiothérapies par voie orale en médecine de ville a été mise en place. Les objectifs principaux étaient de comparer l'efficacité et le coût de vinorelbine orale en première ligne du cancer du poumon avec celle de Gemcitabine IV administré trois semaines sur quatre, du Docétaxel et du Paclitaxel IV administré toutes les trois semaines.

Chacune des prises en charges a été analysée selon un modèle de pharmacoéconomie. A l'issue de la durée de simulation, basée sur cinquante-deux semaines, le cumul des coûts permet de calculer et de comparer les coûts annuels de suivi par patient pour la collectivité de ces quatre options thérapeutiques comparé à l'option thérapeutique de référence en France : vinorelbine IV. Les temps cumulés de survie et de rémission peuvent permettre d'évaluer le bénéfice thérapeutique de ces stratégies selon la survie et le délai médian jusqu'à progression.

La table 7 suivante représente le classement de stratégies en termes de coûts de prise en charge annuels. Les mêmes données d'efficacité ont été attribuées aux comparateurs afin de comparer les dépenses de suivi annuels.

Stratégie	Coût (€)	Coût différentiel (€)	Efficacité (semaines)	Efficacité différentielle (semaines)	Ratio Coût - Efficacité différentiel
Vinorelbine PO	5 939,6		28,0		
Gemcitabine	6 872,8	933,2	28,0	0	Dominé
Vinorelbine IV	7 406,6	1467	28,0	0	Dominé
Docétaxel	8 255,8	2316,2	28,0	0	Dominé
Paclitaxel	9 398,4	3458,8	28,0	0	Dominé

**Table 7 : Comparaison des stratégies en termes de coût à efficacité équivalente(59)**

A efficacité thérapeutique équivalente, la vinorelbine orale apparait comme la molécule la moins onéreuse. Son coût de suivi annuel par patient s'élève à 5940€ avec un suivi en ville et une prise en charge à l'hôpital toutes les trois semaines (hospitalisation de jour puis consultation externe). Tandis que les agents

cytotoxiques IV : gemcitabine, vinorelbine, docétaxel et paclitaxel administrés à l'hôpital ont des coûts de suivi annuels respectifs de 6873€, 7407€, 8256€ et 9399€. Par ailleurs, selon les auteurs, la vinorelbine orale apparaît comme la plus efficace sur le plan clinique avec la durée médiane de survie la plus élevée de toutes celles observées.

### III.3. Préférences des patients

L'histoire naturelle du cancer se modifie peu à peu et se transforme progressivement en une pathologie chronique. Le patient doit tenter de conjuguer ses traitements avec sa vie professionnelle et familiale.

Quoiqu'il en soit, les perspectives de développement de la chimiothérapie sont reliées directement à leur acceptation par les patients. Dans l'étude de Liu, environ 90% des patients préféreraient recevoir une chimiothérapie à condition que celle-ci ne diminue pas l'efficacité du traitement.(55,60)

Des enquêtes de perception ont été réalisées. Dans les publications de Coates et Griffin, dix items prédominent (cf. table 8). Quatre peuvent être améliorés ou disparaître avec une formulation orale : la ponction veineuse, le fait de subir un traitement (avec un rôle passif), le temps passé à l'hôpital et ses conséquences familiales.

Ponction veineuse*	Insomnie, état dépressif, anxiété
Alopécie	Fatigue
Subir un traitement*	Nausées
Temps passé à l'hôpital*	Vomissements
Dyspnée et polyurie	Conséquences familiales*

\*cible privilégiée de la chimiothérapie orale

**Table 8 : Inconvénients de la forme IV(58)**

Le traitement oral permet aux patients d'avoir un rôle actif, assumant au mieux sa prise en charge et d'éprouver une plus grande liberté.

### III.3.1. Critères d'éligibilité à la chimiothérapie par voie orale

L'administration par voie orale de ces médicaments, non dénués d'effets indésirables, implique une autonomie du patient et une bonne observance. La chimiothérapie à domicile ne doit donc pas être imposée. Afin d'assurer un déroulement dans des conditions de sécurité et de qualité comparables à celle de l'hospitalisation conventionnelle, l'ANAES devenu HAS, a énoncé des critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile.

La prise en charge globale du patient s'inscrit au sein d'un projet thérapeutique écrit prenant en compte des critères médicaux, sociaux, psychologiques et environnementaux ainsi que ses besoins. Dans cette démarche, le médecin généraliste du patient, son pharmacien d'officine habituel, l'infirmier(e) diplômé(e) d'état sollicité(e) pour la prise en charge et le coordinateur du réseau ou de la structure de l'hospitalisation à domicile doivent être intégrés le plus tôt possible.

Elle s'adresse principalement à des patients valides, informés, observants et entourés sur le plan familial. L'observance du patient et de son entourage peut être améliorée par des programmes de formation et un support psychologique. L'orientation des proches vers des structures d'accompagnement psychologique peuvent parfois s'avérer nécessaire. Le traitement et ses effets indésirables doit s'intégrer dans un contexte de surveillance via le médecin généraliste qui donnera son « feu vert » pour la réalisation et la séance de la chimiothérapie.

La prescription de ces molécules par voie orale nécessite une bonne sélection des patients, une communication adéquate entre le médecin et son patient au moment de la prescription et une bonne coordination entre les acteurs de soins afin de gérer de façon optimale la délivrance, l'administration et les effets secondaires potentiels.(61)

### III.3.2. Point de vue du patient

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



### III.3.2.1. Qualité de vie

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

Une enquête a été réalisée sur les représentations et pratiques des oncologues et des patients sur la chimiothérapie par voie orale. Les oncologues ont été interrogés entre autre sur les critères de sélection des patients auxquels ils proposent la chimiothérapie orale. Quant aux patients, l'objectif était de dégager les représentations générales liées à la chimiothérapie et la chimiothérapie orale. Il en ressort que les oncologues respectent le souhait de la personne pour une chimiothérapie per os. Leurs préférences et leurs qualités de vie sont devenues des considérations centrales dans leurs traitements et sont des arguments majeurs en faveur de la chimiothérapie orale.(62)

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.

### III.3.2.2. Psychologie

L'utilisation des chimiothérapies par voie orale change le modèle classique de la prise en charge. Du patient captif, hospitalisé, que l'on « branche » à sa chimiothérapie se substitue un patient auquel on demande d'être administrateur autonome de son traitement. Pour certains patients, le traitement « c'est le comprimé à prendre à la maison », autorisant une comparaison avec d'autres maladies chroniques : « mon mari, il prend des cachets contre la tension. Un patient diabétique, il prend son insuline tous les jours ». Le geste de la chimiothérapie est dédramatisé avec une baisse de la stigmatisation du cancer.

Pour la plupart des patients, la chimiothérapie orale est « une chimiothérapie comme une autre ». Néanmoins, elle est perçue comme plus confortable avec des effets secondaires moins importants et une moindre fréquentation de l'hôpital.

Toutefois, ce grand confort peut la desservir. Elle peut être perçue comme différente des « vraies chimiothérapies / grosses chimiothérapies » associée à une expérience violente, difficile et traumatisante. C'est pourquoi certains patients sont dubitatifs quant à l'efficacité de ce traitement « confortable ». Pour eux, la violence de l'action thérapeutique doit être proportionnelle à la hauteur de l'agression que constitue la maladie cancéreuse. C'est seulement une fois la preuve de l'efficacité prouvée que l'efficacité du traitement n'est pas remise en cause.

D'autres patients considèrent la chimiothérapie orale comme moins agressive : « on peut prendre le traitement par petites doses donc à mon avis, c'est moins agressif et quand on fait une perfusion on reçoit beaucoup de doses d'un coup ».

Enfin certains patients cachent ou minimisent leurs effets secondaires à leurs oncologues soit en considérant que l'importance des effets secondaires est à un stade négligeable soit ils préfèrent se taire de peur que le médecin ne modifie le traitement.

Cette banalisation est l'une des causes de mauvaise observance aux traitements par voie orale.(62)

### III.4. Problème de l'observance

#### III.4.1. Approche littérale

La pratique des oncologues est dans une certaine mesure bouleversée depuis l'arrivée de la chimiothérapie orale. En effet, le patient devenu autonome porte la responsabilité de son traitement hors de tout contrôle, loin de l'hôpital. Cette question préoccupe le secteur de l'oncologie. Dans un premier temps, il est nécessaire de préciser les notions d'observance et de non observance des traitements. Les termes utilisés dans la littérature sont variés.

La Société Internationale de Pharmacoéconomie et de Recherche (ISPOR) a récemment défini l'observance comme synonyme de compliance, c'est-à-dire le degré ou l'étendue de la conformité des recommandations du traitement au jour le jour par le patient en respectant le jour, le dosage et la fréquence.

L'observance est le terme le plus souvent préféré que compliance parce qu'il est moins péjoratif et connote moins de jugement. De plus, on distingue l'adhérence de la persévérance qui est définie comme la durée de temps entre le début et l'arrêt du traitement.

Quant à l'OMS, elle a rédigé une définition stricte de l'observance : « mesure dans laquelle le comportement d'une personne qui prend des médicaments, suit un régime, et / ou établit des changements de mode de vie, est conforme avec les recommandations venant d'un représentant de Santé ».

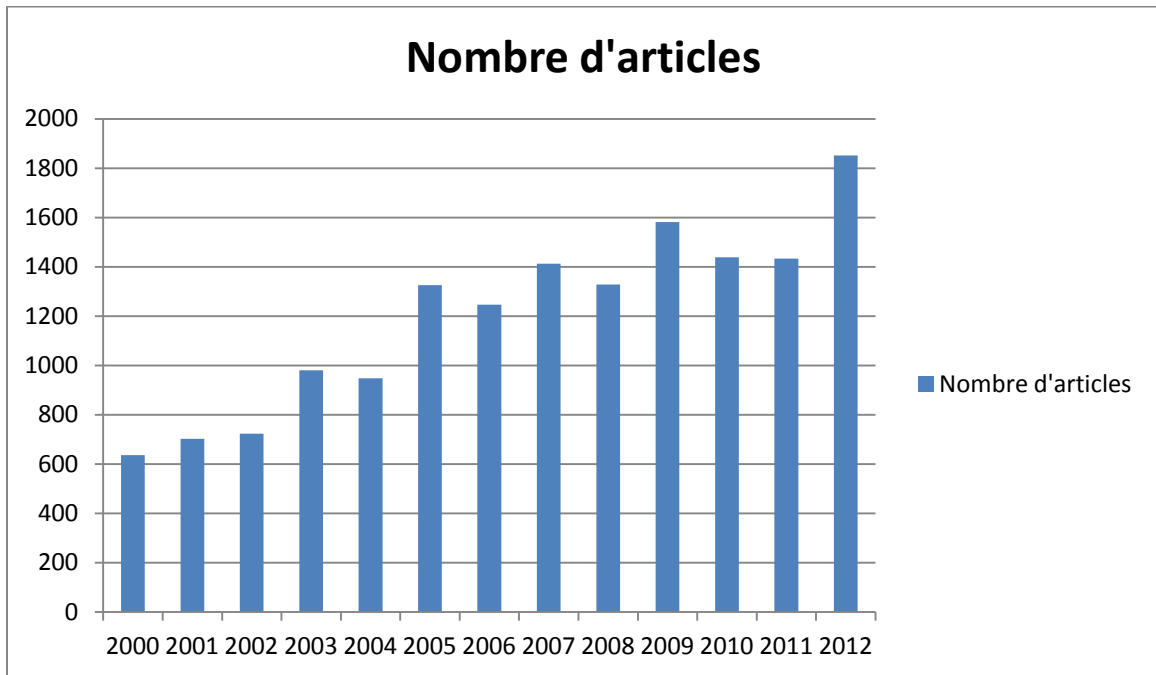
Une observance optimale et une persévérance se produit si le patient suit exactement son traitement prescrit. Cela signifie qu'aucune prise n'a été oubliée, qu'aucune prise n'a été administrée en mauvaise quantité ou au mauvais moment, et que la durée de prescription a été respectée.

Un schéma de classification a été proposé pour rendre compte des différents comportements d'observance : l'observant, l'observant partiel, le sur observant, l'utilisateur irrégulier, l'abandon partiel et l'abandon.(63)

D'un point de vue qualitatif, l'évaluation d'une mauvaise observance est difficile à réaliser puisqu'elle échappe au regard médical. De multiples méthodes permettent d'approcher et de quantifier ce phénomène : observation des effets pharmacologiques, étude de la ponctualité au rendez-vous, auto-questionnaire, interrogatoire du patient, dosage pharmacologique...

### III.4.2. Analyse

Afin de démontrer que l'observance est un problème majeur en oncologie, nous avons voulu souligner l'importance de cette observance en dénombrant le nombre d'articles répondant au filtre « compliance chemotherapy » sur le moteur de recherche science direct. Le résultat est lisible sur le diagramme suivant :



**Table 9 : Nombre d'articles répondant au filtre par année(43)**

L'abondance des études consacrées à l'observance des traitements oraux reflète les angoisses d'un corps médical dépossédé du contrôle de l'administration. Les données sont le plus souvent quantitatives et cherchent à objectiver le comportement du patient en se facilitant sur la prise du médicament qui peut être obtenue soit par un relevé déclaratif du patient ou l'utilisation de piluliers électroniques, soit par des dosages biologiques du principe actif ou de ses métabolites ou un relevé des actes pharmaceutiques.

Mais chacune de ses méthodes présente des limites dans la pratique ne permettant pas de résoudre la quantification du phénomène. Selon les études, les taux d'observance varient de 20 à 100%.

### **PARTIE III : LE PATIENT TRAITE PAR NAVELBINE® ORAL**

Face au développement des hospitalisations à domicile et à la sortie des médicaments de la réserve hospitalière, nous, pharmaciens d'officine rencontrons de plus en plus de patients atteints de cancers et / ou leur entourage, munis d'une ordonnance d'anticancéreux oraux.

De l'annonce du cancer à la dispensation de Navelbine®, l'ensemble de ces étapes sera décrite. L'accent sera mis sur une véritable dispensation de Navelbine® avec une prise en charge du patient et de conseils associés au patient et / ou à son entourage.

## I. « Le patient au cœur » : une prise en charge pluridisciplinaire

Des soins de qualité seront centrés autour du patient. Cela requiert une coordination des soins et des professionnels de Santé afin que les patients soient acteurs de leur prise en charge.

### I.1. L'organisation de la cancérologie

En 1998, lors des premiers Etats généraux de la Ligue Nationale contre le cancer, les patients souhaitent une meilleure prise en compte de leur demande envers les professionnels : des meilleures conditions d'annonce, une meilleure écoute, des informations adéquates...

#### I.1.1. Mise en place des Plans Cancer dans les années 2000

##### I.1.1.1. Présentation

En 2003, le premier Plan Cancer vise à transformer radicalement la façon dont le cancer est soigné en France via quatre orientations :

- Coordonner systématiquement les soins en ville et en hôpital autour du patient. Les patients bénéficieront d'une concertation pluridisciplinaire et d'un programme personnalisé de soins.
- Donner l'accès à l'information pour que les patients qui le souhaitent puissent être acteurs de leur combat contre la maladie. Cette orientation conforte la nécessité pour les patients d'une meilleure prise en charge en incitant les équipes soignantes à organiser un réel « dispositif d'annonce du cancer. »

- Etre plus attentif aux personnes malades et à leurs attentes. La chimiothérapie à domicile ainsi que les soins à domicile seront facilités.
- Offrir l'accès le plus large à l'innovation diagnostique et thérapeutique.(64)

Le second Plan Cancer, en 2009, repose sur cinq axes :

- Un axe recherche
- Un axe observation
- Un axe prévention – dépistage
- Un axe soins avec une prise en charge personnalisée du patient via le programme personnalisé de soins et l'implication du médecin traitant dans ce programme
- Un axe vivre pendant et après le cancer. Le but est de développer une prise en charge sociale personnalisée et un accompagnement de l'après cancer.(65)

#### I.1.1.2. Objectifs de la mesure 40

L'annonce d'un cancer est vécue comme un traumatisme, un choc pour le patient et son entourage : elle marque l'entrée dans la maladie. Le patient passera par différentes phases de réactions psychologiques : des images de mort, de souffrance, de traitements longs et pénibles, de « sidération »... Son désir d'information et d'accompagnement évoluera. Une information mieux comprise et vécue facilitera une meilleure adhésion du patient à la proposition de soins et l'aidera à bâtir des stratégies d'adaptation à la maladie.

En 2006, l'Institut National du Cancer et la Ligue ont publié un cadre général des objectifs de ce « dispositif d'annonce », ou mesure 40 du Plan Cancer. Ce dispositif doit permettre au patient d'avoir de meilleures conditions d'annonce de sa pathologie en lui faisant bénéficier :

- D'un temps médical d'annonce et de proposition de traitement. Ce temps correspond à une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce du diagnostic puis à la proposition de stratégie thérapeutique définie par la réunion de concertation pluridisciplinaire. L'ensemble du projet thérapeutique sera formalisé par écrit et remis au patient sous forme d'un programme personnalisé de soins.

- D'un temps soignant de soutien et de repérage de ses besoins. Le patient et son entourage pourront être dirigés vers d'autres professionnels de Santé ou des associations de malades et de comités de patients.
- D'un accès à des compétences en soins de support. Le patient sera soutenu et guidé dans ses démarches en collaboration avec les équipes soignantes.(66)

Deux enquêtes successives CPRIM (Cancérologie : prise en charge initiale des malades) ont été menées sur les périodes 2005-2006, puis 2007-2008. Le but était d'aborder trois aspects : comment ça s'est passé ? Quelles ont été les insuffisances ? Quelles améliorations sont envisageables ? Un questionnaire était remis aux patients par le médecin.

Dans les deux enquêtes, environ 62% des patients se disent tout à fait satisfaits des informations reçues lors des toutes premières consultations. En moyenne, six thèmes sur treize ont été abordés dans l'enquête numéro 2 contre 5,4 dans l'enquête numéro 1 (cf. le tableau suivant) ce qui montre une tendance en faveur d'une amélioration.

	Enquête n° 1	Enquête n° 2
	2005-2006	2007-2008
	<i>n = 1 366 (%)</i>	<i>n = 1 217 (%)</i>
Effets indésirables du traitement	56	64
Retentissement en termes de fatigue	47	51
Relations avec l'entourage	46	50
Vie quotidienne pendant le traitement	36	39
Retentissement psychologique	28	34
Relations avec les enfants	36	40
Activité physique	23	22
Aspects professionnels	19	23
Projets d'avenir	18	20
Séquelles à long terme	17	16
Documentations sur les aides sociales	14	20
Documentation sur les aides financières	13	16
Sexualité	11	14

**Tableau 5 : Thèmes considérés comme abordés lors de la première consultation(67)**



Les principaux sujets considérés comme suffisamment abordés sont :

- Les effets indésirables du traitement
- La fatigue
- Les relations avec l'entourage
- La vie quotidienne pendant le traitement
- La relation avec les enfants
- Le retentissement psychologique

Des améliorations restent nécessaires : la rencontre avec d'autres professionnels de Santé pour prolonger des consultations médicales (consultation avec une infirmière spécialisée du service), l'accès à un service social et / ou une prise en charge psychologique. Ces deux enquêtes ont permis un apport d'éléments de réponses concrets pour améliorer la prise en charge notamment l'impact de la première consultation.(67)

### I.1.2. L'accompagnement du patient

La survenue de la maladie cancéreuse entraîne de nombreux chamboulements dans la vie sociale active ainsi que de nombreux bouleversements émotionnels accompagnés d'anxiété, de peur et d'inquiétude quant à l'avenir.

#### I.1.2.1. Le soutien psychologique

Le Plan Cancer a prévu que chaque patient puisse discuter avec des spécialistes de la communication et de l'expression des émotions telles que les infirmières formées à ces discussions ou des psychologues. Ces actions de « soutien psychologique » sont de plus en plus reconnues dans le cadre de l'organisation des soins.

30% des patients présentent des périodes de détresse émotionnelle, c'est-à-dire des troubles de l'adaptation avec une symptomatologie anxiodépressive, d'états dépressifs, de troubles anxieux... Le soutien psychologique joue donc un rôle essentiel. Un élément clé de ce soutien est une communication centrée sur le patient entre un soignant et un soigné. Cet échange doit se baser sur une cohérence d'un discours empathique avec des informations adaptées à la compréhension du patient mais aussi au langage corporel du soignant en montrant une disponibilité pour le vécu émotionnel du patient.

La présence, l'empathie et la communication sont des éléments qui facilitent la reconstruction du patient, et l'aide à surmonter cette épreuve qu'est la maladie.(68)

### I.1.2.2. La prise en charge sociale du patient

L'accès à un soutien social est un droit, et l'élaboration d'un projet personnalisé de soutien social pour / avec le patient est un devoir.

Les services sociaux sont représentés par les unités territoriales d'action médico-sociales, le service social des établissements hospitaliers, le service social de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), des Caisses Centrales d'Activités Sociales (CCAS), de l'entreprise, des réseaux... Quatre missions leur sont attribuées :

- Elles orientent, coordonnent et font la liaison entre les différents acteurs, c'est-à-dire auprès des établissements de Santé, des associations de soutien, des partenaires sociaux, des coordinations en soins de support, des réseaux de Santé et des membres du service
- Elles accompagnent dans les démarches : dossiers de demande de prestations sociales ou aides financières, mise en place des aides à domicile, point sur la couverture sociale...
- Elles informent sur la prise en charge des soins et l'offre de soins, sur les prestations sociales, sur les aides matérielles, techniques et financières
- Elles écoutent et soutiennent les patients, leurs familles et leur entourage proche.

La prévention des difficultés sociales et le traitement de ces dernières font partie intégrante de la prise en charge globale du patient. L'assistant(e) de service social procède à une analyse de la situation personnelle du patient et de son entourage, puis les informe sur leurs droits et les oriente en fonction des demandes. Ceci permet de prévenir ou de surmonter les difficultés et d'améliorer leur qualité de vie.(69)

### I.1.3. La coordination entre les professionnels de Santé

La coordination est un lien, une articulation où chaque maillon de la chaîne représente les différents professionnels de Santé. Cette notion implique un véritable travail d'équipe où chaque compétence est reconnue et utilisée.

#### I.1.3.1. La forme de cette organisation

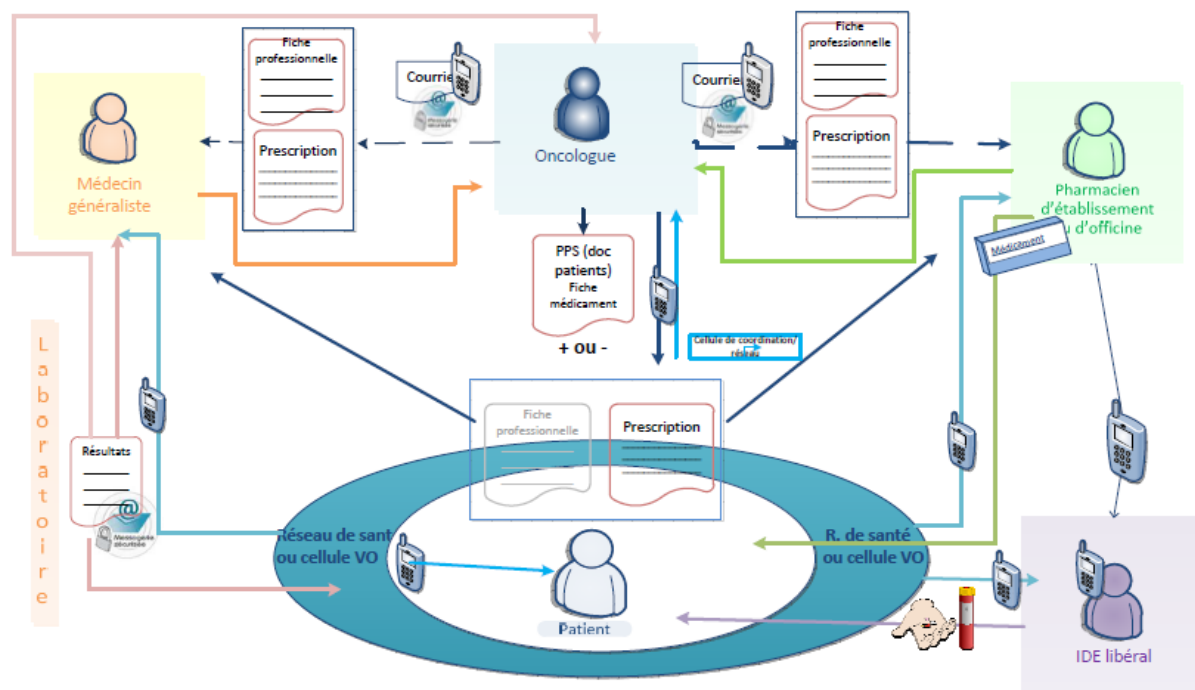
L'organisation peut prendre la forme d'une « cellule Voies Orales Interne » ou d'un réseau ou solliciter directement les interlocuteurs de ville : le médecin généraliste, le pharmacien d'officine, l'infirmier(e) diplômé(e) d'Etat si nécessaire.

Cette organisation peut :

- Prendre la forme d'une « cellule Voies Orales Interne. » Elle est composée d'oncologues, de pharmaciens d'établissements, d'infirmières et d'autres professionnels.
- Etre un réseau de Santé rassemblant les professionnels de Santé. Sa structure s'appuie sur deux niveaux géographiques articulés : un réseau territorial permettant d'assurer des soins coordonnés continus et de proximité en lien avec le médecin traitant, et le réseau régional de cancérologie s'inscrivant dans une logique de coordination des différents acteurs.(70)

Le réseau régional de cancérologie de la région Nord Pas de Calais est un espace d'échanges de pratiques professionnelles, d'informations et de données. L'ensemble contribue à garantir de manière équitable l'accès aux soins de qualité dans la prise en charge.(71)

Cette coordination peut se simplifier par la figure suivante :



**Figure 16 : Schéma de coordination des acteurs dans la prise en charge d'un patient bénéficiant d'un traitement anticancéreux par voie orale(72)**

### I.1.3.2. Les missions

Chaque réseau doit offrir un cadre, une organisation et des outils nécessaires à des soins de qualité en développant un lien entre les professionnels de Santé.

Les missions sont les suivantes :

- La diffusion des recommandations auprès des professionnels de Santé pour la bonne pratique clinique en cancérologie afin d'assurer la promotion et l'amélioration de la qualité des soins
- Faciliter les échanges entre les acteurs par des outils communs de communication
- Informer sur l'accès et l'organisation de l'offre des soins en cancérologie dans les régions, aux patients, leurs proches et les professionnels de Santé
- Améliorer et réactualiser les connaissances des pratiques professionnelles via la formation continue

- Recueillir des données relatives à l'action de soins et l'évaluation de la qualité des pratiques
- Mesurer et analyser l'impact des actions menées(70)

### I.1.3.3. Les acteurs principaux

#### I.1.3.3.1.Le médecin prescripteur

L'oncologue informe le patient du traitement, la conduite à tenir et de la surveillance des effets indésirables. L'ensemble du parcours thérapeutique est synthétisé sous la forme d'un document simple et informatif remis au patient : le programme personnalisé de soins. Puis, il prend contact avec l'organisation de coordination des soins. Avant chaque cycle suivant, le médecin prescripteur s'assure de la bonne compréhension du patient, de sa tolérance au traitement et de ses besoins en soins de support.

#### I.1.3.3.2.Le médecin généraliste

Le médecin généraliste, de par sa proximité du patient cancéreux, est confronté aux complications des traitements anticancéreux. Il est le premier recours face aux effets indésirables des traitements. Il reçoit une information validée et actualisée sur le traitement du patient avec notamment les effets secondaires attendus et leur gestion. Le médecin peut les prendre en charge et en informer le prescripteur.

#### I.1.3.3.3.Le laboratoire d'analyse

Le laboratoire adresse les résultats au médecin généraliste et / ou au prescripteur et / ou à l'organisation. Il peut également alerter en cas d'urgence vitale ou de résultats biologiques alarmants.

#### I.1.3.3.4.L'infirmier(e) diplômé(e) d'Etat libéral(e)

L'infirmier(e) effectue les bilans sanguins sur prescription, évalue les effets indésirables et l'adhésion du patient à son traitement, et prévient si besoin les professionnels de Santé concernés.

### I.1.3.3.5. Le pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine, de par sa proximité, sa disponibilité et ses compétences, est un interlocuteur privilégié du patient et de son entourage impliqués dans la maladie cancéreuse. Après analyse de la prescription permettant de valider sa recevabilité, le pharmacien délivre le traitement adéquat accompagné de conseils de bon usage du traitement et de la gestion des effets indésirables.

## I.2. Les différentes phases de traitement

### I.2.1. Le dispositif d'annonce

Afin de répondre à la demande formulée des patients lors des premiers Etats Généraux, le dispositif d'annonce est une mesure du Plan Cancer (mesure 40) structurant de façon attentive et relationnelle l'entrée dans la maladie avec une mise à disposition d'une équipe soignante et d'acteurs sociaux proposant un programme personnalisé de soins.

#### I.2.1.1. Conséquences et impact psychologique

L'annonce représente une nomination de la maladie, et pour le patient son entrée dans le monde du cancer bouleversant l'image qu'il se faisait de son futur. Simultanément les statuts sociaux, conjugaux, familiaux et professionnels sont ébranlés. Une série de réactions psychologiques se met en place. Le patient voit une rupture entre un avant où régnaient l'insouciance et les projets d'avenir, et un après où dominent l'incertitude et la mise à mal des projets d'avenir. Certains assistent à un choc émotionnel, une sidération et une incompréhension, de la peur, une réaction d'anxiété. D'autres sont dans un état de détresse associé à de la tristesse, du désespoir, de la colère et du ressentiment.(73)

Cette annonce marque un moment important dans l'instauration de la relation médecin / patient s'accompagnant d'une communication de qualité. Une recherche a étudié les représentations sociales du cancer auprès des patients et des médecins oncologues au sein d'un service d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire de Marseille. La première tâche était « classique » (répondre pour soi) et la seconde comprenait une consigne dite de « substitution » (répondre comme le feraient d'autres personnes). L'ensemble est représenté dans le tableau suivant.

	<b>Patients</b>		<b>Médecins</b>	
	<i>Importance élevée</i>	<i>Importance faible</i>	<i>Importance élevée</i>	<i>Importance faible</i>
Fréquence élevée	<b>Maladie (22)</b> <b>Mort (16)</b>	Chimiothérapie (11)	<b>Chimiothérapie (16)</b> <b>Mort (16)</b> <b>Souffrance (9)</b>	
Fréquence faible	Grave (9) Souffrance (9) Guérison (8) Espoir (7) -	Radiothérapie (5) Fatigue (5) Douleur (4) -	Maladie (6) Grave (3) Peur (3) -	Radiothérapie (5) Palliatifs (4) -
	<b>Les patients pour les médecins</b>		<b>Les médecins pour les patients</b>	
	<i>Importance élevée</i>	<i>Importance faible</i>	<i>Importance élevée</i>	<i>Importance faible</i>
Fréquence élevée	<b>Mort (20)</b>	Chimiothérapie (12) Guérison (9)	<b>Guérison (12)</b> <b>Maladie (11)</b> <b>Recherche (8)</b>	Traitement (9)
Fréquence faible	Maladie (5) Souffrance (5) Incurable (3)	Peur (8) Douleur (4) -	Chimiothérapie (7) Confiance (3) -	Grave (5) Moral (5) Espoir (4)

**Tableau 6 : Représentations du cancer en situation « classique » et de « substitution » pour les patients et les médecins(74)**

Pour les patients, à l'évocation du mot cancer, les termes maladie et mort sont les plus saillants. Puis les autres termes concernent le traitement (chimiothérapie), une caractéristique de la maladie (grave), son vécu (souffrance) et des attentes (guérison, espoir). Pour les médecins, le mot cancer est représenté par les termes chimiothérapie, mort et souffrance.

En situation de substitution, la représentation projetée des médecins aux patients est très proche de celle des patients. Cinq termes sont importants : maladie, mort, chimiothérapie, souffrance et guérison. Par contre, la représentation des médecins par les patients est différente des médecins.

L'ensemble de ces résultats montre une présence marquée de la composante anxigène de la maladie. Contrairement aux patients, les médecins saisissent relativement bien la représentation que les patients ont du cancer et de la chimiothérapie.(74)

#### I.2.1.2. Gestions et règles de l'annonce

L'annonce diagnostique reste un moment clé de la prise en charge des patients. Elle doit respecter certaines règles de communication dans son énonciation. Un protocole en six étapes est devenu classique :

- Etape 1 : les préliminaires et la préparation de l'entretien
- Etape 2 : savoir ce que sait d'ores et déjà le patient
- Etape 3 : savoir ce que veut connaître le patient
- Etape 4 : communication de l'information
- Etape 5 : une réponse empathique aux sentiments et émotions du patient
- Etape 6 : résumé de l'entretien et propositions et suivi pour l'avenir

La relation médecin – patient va se construire sur la confiance. Tout au long de l'entretien, le médecin devra être à l'écoute de son patient c'est-à-dire de son histoire personnelle non médicale, de ses antécédents médicaux, personnels ou familiaux, de ce qu'il sait ou veut savoir, de ses craintes et de son niveau de compréhension de sa situation médicale.(73)

### I.2.1.3. Les étapes clés

Schématiquement, on peut distinguer trois étapes clés lors de l'annonce :

- L'annonce diagnostique doit être précédée d'une période d'évaluation de l'état d'esprit du patient et de ses proches, de leur disposition du moment et de leur capacité à comprendre.
- Ensuite effectuer l'annonce de manière claire et brève
- Puis elle sera suivie d'une période d'empathie, du recueil des émotions surgissant après l'annonce et de la compréhension de la souffrance induite chez le patient. Enfin, les propositions thérapeutiques et la prise en charge viendront.

L'ensemble de cette procédure doit intégrer le temps de la sidération lors de l'annonce, le temps d'assimilation et d'intégration du discours médical, le temps de l'adaptation au diagnostic, et aux prochaines échéances thérapeutiques, et enfin le temps du deuil par rapport à l'état antérieur et aux remaniements personnels, familiaux et professionnels.(73)



## I.2.2. Le temps du traitement

La proposition de stratégie thérapeutique est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Le projet thérapeutique est présenté au patient par le médecin. La décision thérapeutique, comprise et acceptée par le malade, est ensuite formalisée par écrit et lui sera remise sous forme d'un programme personnalisé de soins.

### I.2.2.1. La réunion de concertation pluridisciplinaire

Les réunions de concertation pluridisciplinaire regroupent des professionnels de Santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état actuel de la science.

Lieu de la discussion diagnostique et thérapeutique, c'est aussi un vecteur d'échanges de grande valeur pédagogique entre les professionnels permettant d'effectuer une analyse du bénéfice risque et la qualité de vie pour le patient. Au cours de cette concertation, le parcours thérapeutique prévisionnel est synthétisé sous la forme d'un programme personnalisé de soins remis au patient.

### I.2.2.2. Le programme personnalisé de soins

Le programme personnalisé de soins est un document simple et informatif permettant d'exposer au patient la chaîne de soins coordonnés qui s'axe autour de lui. Etabli à un moment précis, il est susceptible d'évoluer : il peut être complété, modifié voire remplacé.

Destiné à être remis au patient dès le début de la prise en charge, en relais immédiat du dispositif d'annonce, ce document permet de formaliser la proposition de la prise en charge thérapeutique. Intégrant un volet social, il doit permettre également de repérer précocement les difficultés et de mettre en œuvre l'accompagnement social du patient.

Ce document comprend au minimum :

- Les informations relatives au patient et à l'établissement de Santé de référence
- Le volet soins : il comprend le calendrier prévisionnel de soins et de suivi avec la proposition thérapeutique ainsi que les différents bilans prévus et leurs fréquences, et les documents datés transmis au médecin traitant
- Le volet social : coordonnées de la personne ayant réalisé le bilan social ainsi que celle de l'assistante sociale, les informations relatives au bilan social réalisé au décours de l'annonce et aux consultations sociales réalisées pendant le parcours de soins
- Les contacts utiles : les coordonnées des différents intervenants hospitaliers et de proximité impliqués dans la prise en charge sanitaire et sociale du patient

### I.2.3. Le temps de la surveillance

La chimiothérapie occupe une place particulière dans la maladie cancéreuse. Énoncé à la suite du diagnostic, elle implique une seconde adaptation psychologique par ses effets secondaires.

Une étude a été réalisée sur les représentations de la chimiothérapie d'un point de vue du patient et du médecin. Les effets secondaires sont appréhendés de manière différenciée en fonction du statut du répondant, comme le démontre le tableau suivant.

Termes	Patients (n = 40)	Médecins (n = 21)
Les plus saillants	Fatigue (27) Nausée (16)	Alopécie (11) Nausée (14) Vomissement (11)
Relativement saillants	Constipation (9)	Asthénie (8) Mucite (7)
Peu saillants	Aphtes (4) Aucun (1) Bouche sèche (1) Brûlure (1) Champignon (1) Crachat (1) Diarrhée (1) Fièvre (1) ...	Anxiété (1) Aplasie (3) Digestive (1) Fatigue (3) Fièvre (2) Hématologique (1) Leucopénie (1) ...

**Tableau 7 : Effets secondaires perçus selon le statut (patients et médecins)(74)**

Pour les patients, la fatigue, les nausées et la constipation sont citées préférentiellement comme effets secondaires de la chimiothérapie, c'est-à-dire des symptômes « non visibles ». Pour les médecins, les effets indésirables cités renvoient à des signes « visibles » comme l'alopécie, les vomissements ou les mucites.

La chimiothérapie pousse à l'adaptation du patient cancéreux et reste un médiateur à la relation patient - médecin.(74)

## II. La relation patient – pharmacien

### II.1. Le pharmacien d'officine

A l'écoute de ses patients, le pharmacien est un professionnel de Santé disponible et compétent dispensant des soins pharmaceutiques, défini par l'ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer à un patient afin d'améliorer la qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmaceutiques de nature préventive, curative ou palliative. Parmi ces actes, on trouve l'éducation des patients par des actes de prévention et de conseils, le dossier pharmaceutique et l'opinion pharmaceutique.

#### II.1.1. Présentation

##### II.1.1.1. Formations proposées

Le pharmacien est formé au minimum par six années d'études complétées par une thèse d'exercice (Doctorat d'Etat en Pharmacie). La formation initiale permet d'acquérir une formation scientifique de qualité. Les compétences sont maintenues et approfondies par la formation continue.(75)

Cette formation continue a pour objectifs d'évaluer les pratiques professionnelles, de perfectionner les connaissances, d'améliorer la qualité et la sécurité des soins. Le Diplôme Universitaire d'Etudes Complémentaires Pharmacie Clinique Oncologique en est un exemple. Les objectifs principaux de ce diplôme sont de familiariser les pharmaciens d'officine à l'utilisation des médicaments en oncologie, en vue de l'amélioration du service médical rendu aux patients. Quatre étapes sont envisagées. La première expose la maladie cancéreuse et ses traitements. Les deux suivantes s'attachent aux médicaments anticancéreux et associés. Enfin, la dernière détaille les aspects liés à la dispensation pharmaceutique.(76)

## II.1.1.2. Outils

### II.1.1.2.1. Dossier pharmaceutique (DP)

Le dossier pharmaceutique est un outil professionnel mis au point dans l'intérêt de la Santé publique des patients. Chaque bénéficiaire de l'Assurance Maladie peut ouvrir un DP en donnant son accord. Le pharmacien peut alors consulter et alimenter automatiquement le DP. Celui-ci contient la liste de tous les médicaments qui ont été délivrés (de prescription ou de conseil officinal) pendant les quatre derniers mois où le patient s'est rendu.

Le DP permet de :

- Eviter au quotidien les risques d'interactions médicamenteuses ou de redondance de traitements (jusqu'à présent non décelable si le patient se rend dans plusieurs officines)
- Proposer au patient un suivi thérapeutique
- Améliorer la qualité de conseil officinal
- Alimenter le volet médicament du Dossier Médical Personnel du patient permettant une meilleure coordination de soins entre la ville et l'hôpital
- Renforcer la sécurité du circuit du médicament par un relais en temps réel des alertes sanitaires et des rappels de lots. Depuis février 2013, à titre expérimental, il permet à deux cents pharmacies de signaler des difficultés d'approvisionnement

L'ensemble des données collectées à partir des dispensations réalisées dans chaque officine est anonyme et centralisée chez un hébergeur de données agréé, la société Docapost BPO. Projet de toute la profession pharmaceutique, l'ordre veille particulièrement à ses obligations :

- A l'égard des patients : respect de leurs droits et de leur liberté, fiabilité, confidentialité de l'hébergement de l'accès aux données
- A l'égard des pharmaciens : une facilité, une performance et un coût réduit au minimum.(77)

### II.1.1.2.2. Opinion pharmaceutique

L'opinion pharmaceutique est un outil pour renforcer le rôle de dispensation du pharmacien et d'aide du suivi du patient. Ce processus décisionnel permet de recueillir des informations sur un certain nombre d'indicateurs tels que l'âge, le poids,

la taille et certaines données biologiques pertinentes. L'ensemble de ces informations est obtenu au fur et à mesure des dispensations, soit par le patient ou avec le(s) médecin(s) et les autres professionnels de Santé. Le pharmacien dispose donc d'une meilleure connaissance du patient au moment de la dispensation. Le conseil central des pharmaciens d'officine a défini le concept d'opinion pharmaceutique comme : « un avis motivé dressé sous l'autorité d'un pharmacien portant sur la pertinence pharmaceutique d'une ordonnance, d'un test ou d'une demande du patient, consigné dans l'officine, et impérativement communiqué sur un document normalisé au prescripteur lorsqu'il invite à la révision, ou lorsqu'il justifie le refus ou la modification de sa prescription. »

Le pharmacien devient un véritable partenaire en tant que professionnel du médicament. Ce rôle lui permet de s'inscrire plus utilement et activement dans les réseaux de Santé.

#### II.1.1.2.3. Pharmacovigilance (PV)

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation de médicaments et de produits à usage humain. Elle repose sur :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de Santé, les patients et les associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des trente et un centres régionaux de PV
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- La prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de Santé et le public

- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament
- La participation à la politique de Santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse(78)

L'ANSM est l'autorité compétente. Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de PV et s'intègre dans une organisation européenne. Le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM sont assurés par les centres régionaux de PV. Au nombre de 31, leur mission est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. De plus, ils renseignent les professionnels de Santé et font remonter les informations portées à leurs connaissances au niveau de l'ANSM.

Les professionnels de Santé jouent un rôle fondamental dans le système national de PV : ils constituent la base du système. En effet, ce sont eux qui sont habilités à prescrire les médicaments, à les administrer ou à les délivrer, et assurer le suivi médical des patients. La PV repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de Santé des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament. De même, les patients sont désormais associés à la déclaration des effets indésirables faisant suite à l'utilisation d'un médicament. Dès le moindre soupçon d'un lien, une déclaration peut être effectuée auprès du centre régional. Cette déclaration est faite sur un document pré imprimé disponible dans les officines ou téléchargeable sur le site de l'ANSM.(79)

Le pharmacien d'officine est en première ligne pour repérer de nouveaux effets indésirables inconnus ou pour identifier une fréquence anormale d'effets connus. Les réflexes de déclaration doivent se développer.

## II.2. Développement d'une procédure qualité à l'officine

Objectifs	Décrire la démarche à suivre pour assurer une dispensation de qualité de Navelbine® oral
Qui ?	Pharmaciens Préparateurs Etudiants en pharmacie dès la troisième année (sous le contrôle

	du pharmacien)
Quoi ?	Navelbine® oral
Quand ?	Lors de chaque présentation d'une ordonnance comportant Navelbine®
Comment ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Accueillir le patient : <ul style="list-style-type: none"> <li>le patient est-il connu à l'officine ?</li> <li>le patient vient-il lui-même ?</li> <li>première délivrance ou renouvellement ?</li> <li>dans quel état d'esprit est le patient ?</li> </ul> </li>   <li>❖ Analyse de l'ordonnance : vérifier la conformité de la prescription par rapport au prescripteur, au patient, à Navelbine® et aux mentions particulières</li>   <li>❖ Préparation du traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Disponibilité du produit : En stock ou à commander Sortie de Navelbine® Commander le « bon » dosage et satisfaire la durée du traitement</li> <li>– Vérification des posologies : Première délivrance ou renouvellement Changement de posologie : raison particulière ?</li> <li>– Détecter les éventuelles interactions médicamenteuses</li> <li>– Contrôle par le pharmacien si nécessaire</li> </ul> </li>   <li>❖ Dispensation : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Espace de confidentialité</li> <li>– Conseils de bon usage, manipulation et conservation</li> <li>– Conditions de prise</li> <li>– Favoriser l'observance : expliquer les effets indésirables les plus courants donner des conseils pour leur gestion remise de documents circuits des déchets</li> <li>– Noter la posologie sur le conditionnement</li> <li>– Plan de prise nécessaire ?</li> <li>– Suivi du traitement : carnet de suivi</li> <li>– Relation avec les autres professionnels de Santé</li> <li>– Importance de la formation et information</li> <li>– DP</li> </ul> </li> </ul>

	- Opinion pharmaceutique
Contrôle de qualité et traces	Pharmacovigilance

### Tableau 8 : Procédure qualité à l'officine

#### II.3. Analyse de la procédure

##### II.3.1. Objectifs

Cette procédure de qualité permet une véritable dispensation de l'anticancéreux oral Navelbine®. Le pharmacien doit être capable d'aborder les premiers symptômes liés au cancer et à ses traitements, de rassurer son patient et / ou son entourage et d'apporter des conseils lui permettant de mieux gérer ces effets indésirables tant redoutés. Le tableau suivant récapitule le minimum d'informations à connaître au comptoir.(80)

Médicament	Navelbine® oral
Présentation	Capsule molle à 20 et 30 mg Boite d'une capsule
Conditions de délivrance	Liste I Remboursement par la sécurité sociale à 100% Prescription hospitalière Surveillance particulière
Modalités d'administration	Une prise par semaine (tous les 7 jours) A la fin d'un repas Avaler la capsule avec un verre d'eau sans la croquer, ni la mâcher ni la sucer Si la capsule est croquée, se rincer la bouche au sérum physiologique ou à défaut de l'eau Modalités particulières d'ouverture



Conservation	Au réfrigérateur (+2° à +8°) dans sa pochette
A dire au patient	Signaler au médecin l'apparition de tout signe infectieux (fièvre, frissons, inflammation...)  Effets indésirables les plus courants : constipation ou diarrhée, nausées et vomissements, douleurs

### **Tableau 9 : Synthèse de Navelbine®**

#### II.3.1.1. Qui ?

##### II.3.1.1.1. Le pharmacien d'officine

Les atouts du pharmacien d'officine sont nombreux. De par sa formation scientifique, ses compétences sont maintenues et améliorées par la formation continue. Pivotal de la démarche de soins, il est un dispensateur polyvalent des traitements médicamenteux mais aussi des accessoires, dispositifs et appareillages médicaux.

Le pharmacien d'officine s'adapte à chaque patient pour un meilleur suivi personnalisé. L'utilisation du médicament est traduite en des mots adaptés compréhensibles au patient et / ou à son entourage. Cette diversité et la richesse des équipes officinales sont d'ailleurs très appréciées. Chaque patient peut trouver son interlocuteur privilégié.

De par son appartenance aux réseaux de Santé, le pharmacien collabore avec les autres professionnels de Santé afin d'assurer au patient la prise en charge la plus optimale possible.

##### II.3.1.1.2. Autres personnes concernées

Les préparateurs en pharmacie et les étudiants en pharmacie (dès la troisième année) peuvent également délivrer ce médicament sous la responsabilité d'un pharmacien. Une formation sur les anticancéreux oraux dispensée à l'ensemble de l'équipe officinale est donc indispensable pour une délivrance de qualité.

### II.3.2. Navelbine®

Cette spécialité anticancéreuse, composée de vinorelbine, nécessite une prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie et aux médecins compétents en cancérologie pour une durée maximale d'un an. 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.(81)

### II.3.3. Accompagnement du patient et des proches

Le parcours de traitement du patient est éprouvant. La confiance accordée au pharmacien d'officine le désigne pour lui apporter un soutien psychologique ponctuel. Cette aide se décline en trois temps : accueil, écoute et réassurance.

#### II.3.3.1. Accueil d'un patient ou d'un mandataire

A l'officine, l'accueil est fondamental et détermine souvent la qualité de l'échange à venir. Le premier contact avec le patient constitue une étape cruciale de la relation. Si chaque patient est différent, la prise de contact avec lui constitue un point de départ fondamental du dialogue (y compris avec un mandataire).

Les pharmaciens d'officine sont attachés à l'agencement des locaux et le contact avec les patients, critères d'un accueil de qualité. En adoptant une position d'« aidant », le pharmacien prolonge la notion d'accueil. Le pharmacien sera en position d'écoute et proposera un espace de confidentialité permettant des échanges significatifs. L'échange doit être simple tout en restant professionnel. Pour créer ce climat de confiance, chaque personne possède sa méthode ou ses formules mais un sourire ou un mot poli permettra d'installer une atmosphère positive dès l'entrée du patient dans l'officine.(82)

##### II.3.3.1.1. Cas d'une première prescription

Après avoir identifié le bénéficiaire de la prescription, il convient de savoir s'il s'agit ou non d'une première prescription. Dans le cas d'une première prescription, la vigilance du pharmacien est centrée sur le contexte physiopathologique et

l'historique médicamenteux du patient facilité avec le dossier pharmaceutique. La connaissance de divers paramètres tels que l'âge, le poids, la taille affinera l'analyse de l'ordonnance afin de détecter d'éventuelles contre indications.

Pour cela, nous devons avoir un maximum d'informations sur les antécédents du patient :

- Surveillance de ses traitements antérieurs sur le plan biologique, clinique et d'imagerie médicale
- Observation pharmaceutique : historique médicamenteux, allergie, alcool, tabac, mode de vie du patient, observance...
- Etat physiopathologique du patient

#### II.3.3.1.2. Cas d'un renouvellement

Un renouvellement de Navelbine® nécessite une attention particulière. C'est à ce moment que le professionnel de Santé procède à une évaluation de l'efficacité du traitement avec le patient. A cette occasion, nous vérifierons la prise correcte du traitement, si des effets indésirables sont apparus, la bonne observance du traitement et un suivi biologique régulier.

#### II.3.3.2. Ecoute

L'écoute est une notion fondamentale du soutien psychologique. Elle demande une disponibilité d'esprit et de temps. Le pharmacien occupe une place privilégiée pour être l'oreille attentive que vient chercher le patient ou son mandataire. L'écoute consiste à :

- Etre disponible
- Ne pas juger
- Etre bienveillant
- Gérer ses émotions
- Ne pas donner d'avis personnel
- Laisser le patient ou le mandataire exprimer totalement son propos
- Trouver et conserver la bonne distance relationnelle
- Savoir encourager, limiter, interrompre le discours de manière fluide
- Adapter son discours et répondre au cas par cas

Une simple écoute peut être thérapeutique. Le soulagement ne vient pas forcément de la réponse que nous avons pu formuler mais simplement le fait d'avoir pu exprimer ses difficultés.

### II.3.3.3. Réassurance

Le pouvoir de rassurer son patient, c'est de calmer ses angoisses sans avoir nécessairement réponse à tout. En dehors des états dépressifs, les états d'anxiété dominant chez les patients comme chez leurs proches. Peur de mourir, peur des traitements, peur des effets secondaires, peur pour l'avenir des siens, les sources d'inquiétude sont nombreuses. Le pharmacien peut :

- Le rassurer sur les compétences du médecin et des services qui le suivent
- Lui garantir que des tentatives seront faites pour le soulager des effets secondaires
- Lui assurer de sa disponibilité, si le besoin se fait sentir pour lui ou ses proches de venir parler de sa maladie
- Renouveler ses explications afin de permettre une meilleure compréhension
- Le réconforter sur le fait que chacun a des ressources pour faire face.(83)

### II.4. La dispensation du traitement

Le Code de déontologie des pharmaciens (Art. R 4235-48 du Code de la santé publique) fait obligation aux pharmaciens d'officine et aux pharmaciens des hôpitaux 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 transcrite sur un registre, l'ordonnancier, comportant entre autre les coordonnées du patient et le nom du prescripteur. A chaque « enregistrement », un numéro est affecté et reporté sur l'ordonnance ainsi que sur la spécialité. Cette procédure constitue un élément

important de traçabilité pour des médicaments nécessitant une surveillance particulière.

#### II.4.1. Un espace de confidentialité

Le Code de la santé publique précise que l'accueil du public et la délivrance des médicaments doivent pouvoir s'effectuer dans des conditions de confidentialité. Selon l'article R 5089-9 fixant les conditions minimales d'installation, « l'accueil et la dispensation doivent s'effectuer dans des conditions de confidentialité qui permettent la tenue d'une conversation à l'abri des tiers. »

##### II.4.1.1. 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.

###### II.4.1.1.1. 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, en hématologie 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.

###### II.4.1.1.2. 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.

###### II.4.1.1.3. Informations relatives à Navelbine®

La prescription des anticancéreux est soumise à certaines restrictions. Un médicament à prescription restreinte peut être classé dans cinq catégories :

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Médicament à prescription hospitalière
- Médicament à prescription initiale hospitalière
- Médicament à prescription réservée à certains spécialistes
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Un médicament classé dans l'une des trois premières catégories peut à la fois être classé dans la catégorie « médicament à prescription réservée à certains spécialistes » et « médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

Navelbine® est un médicament à prescription restreinte. Il nécessite une prescription hospitalière réservée à certains spécialistes. Sa délivrance est assurée en officine.

En pratique, des outils sont mis à disposition pour réaliser une dispensation optimale :

- Le logiciel envoie un signal lorsque le médicament délivré répond à des conditions particulières de prescription
- Le site meddispar
- Les bases de données comme « Claude Bernard », « Theriaque » ou « Vidal »
- De nombreux ouvrages tels que Dorosz, le Vidal...

#### II.4.1.2. La préparation du traitement

En règle générale, Navelbine® est à commander chez le grossiste. Il faut donc vérifier la disponibilité du produit afin de pouvoir satisfaire le patient. Ceci peut se faire par un appel téléphonique au grossiste ou par internet si le logiciel de l'officine le permet.

Nous en profiterons pour calculer le nombre exact de boîtes à commander et 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 en fonction de la surface corporelle, elle doit alors être convertie en nombre de capsules de 20 et 30 mg.

Dose totale en mg	Nombre de capsules	
	à 20 mg	à 30 mg
60	0	2
70	2	1
80	1	2
90	3	1
100	2	2
110	1	3
120	0	4
130	2	3
140*	4	2
140**	1	4
150	3	3
160	2	4

\* pour une surface corporelle comprise entre 1,65 et 1,74 m<sup>2</sup>

\*\* pour une surface corporelle comprise entre 1,75 et 1,84 m<sup>2</sup>

**Tableau 10 : Dose totale exprimée en nombre de capsules à 20 et 30 mg(84)**

#### II.4.1.2.1. Vérification de la posologie

La posologie est l'étude des modalités d'administration des médicaments. Le terme de posologie s'identifie à la définition des doses et du rythme de prise des médicaments. Plus précisément, c'est l'étude des doses auxquelles doivent être administrés les médicaments pour donner un effet thérapeutique.

Les posologies des anticancéreux dont Navelbine® sont ajustées à la surface corporelle estimée par la taille et le poids. En oncologie, on parle souvent de « cycle » ou de « cure » de chimiothérapie, correspondant à l'administration d'un traitement.

La fréquence d'administration est une prise hebdomadaire unique pendant trois semaines consécutives suivie d'une semaine de « repos ». La prise hebdomadaire unique est de 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine après les trois premières administrations à 60 mg/m<sup>2</sup>/semaine. Pour les protocoles d'associations, la dose et le schéma thérapeutique est à adapter. Le nombre de capsules à administrer varie de deux à six capsules par prise hebdomadaire en une seule fois. Le traitement se déroule habituellement par cycles de trois semaines. Toutefois, la posologie ne doit jamais dépasser 160 mg par semaine.(84)

#### II.4.1.2.1.1. La surface corporelle

La dose prescrite de Navelbine® dépend de la posologie et de la surface corporelle. L'utilisation de la surface corporelle est intéressante en oncologie car elle permet une adaptation plus précise des posologies. La surface corporelle est lue sur l'échelle centrale au point où elle est coupée par la droite reliant les échelles de taille et de poids.

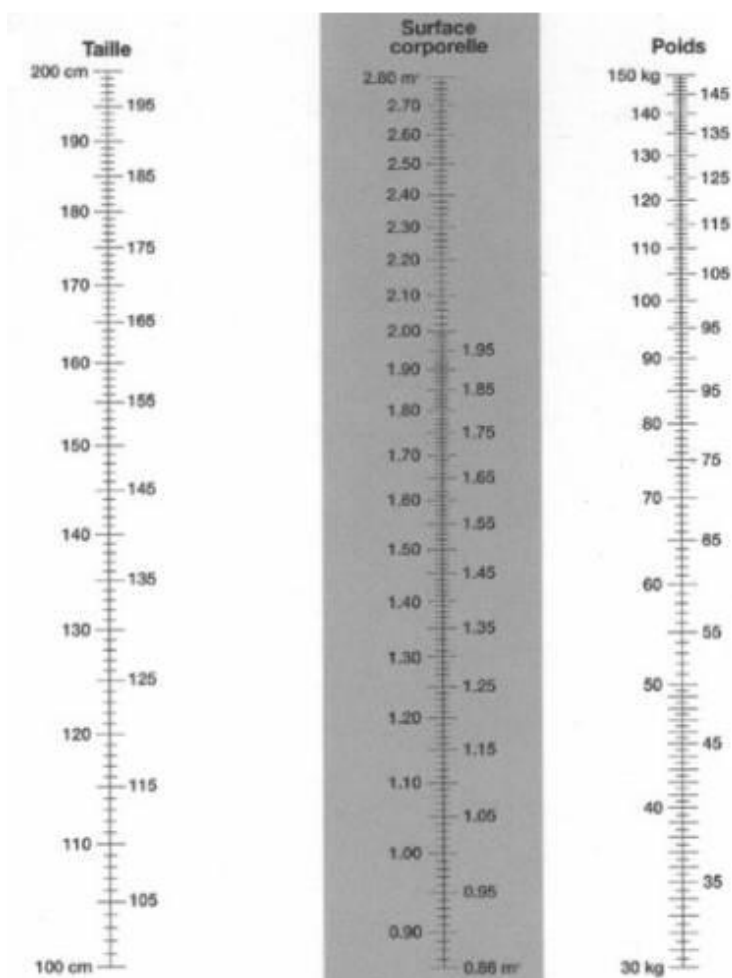


Figure 17 : Echelle de surface corporelle chez l'adulte



Des formules sont également disponibles. Chacune a des conditions particulières d'utilisation :

- Formule Dubois et Dubois :

Les conditions d'utilisation sont un poids entre 6 et 93 kilos, et une taille comprise entre 73 et 184 cm.

- Formule de Haycock :

La condition d'utilisation est un poids compris entre 1 et 120 kg.

#### II.4.1.3. La délivrance

La délivrance correspond à la dispensation associée à des conseils de bon usage. Lors de chaque délivrance, le pharmacien remettra au patient des enveloppes plastiques scellables permettant de regrouper le nombre de boîtes nécessaires pour chaque prise hebdomadaire ainsi que le livret patient. Sur chaque enveloppe, nous reportons l'ensemble des informations demandées : nom et prénom du patient, date de la prise, nom du médicament, dose totale, nombre de capsules à 20 et 30 mg et la date de prise de sang.

##### II.4.1.3.1. Conseils de bon usage

###### II.4.1.3.1.1. Avant la prise

Au retour à son domicile, le patient conservera les enveloppes 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).

#### II.4.1.3.1.2. 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

#### II.4.1.3.1.3. 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®.

#### II.4.1.3.2. 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.

#### II.4.1.4. Observance

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

##### II.4.1.4.1. Définition

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. (85)

##### II.4.1.4.2. La typologie des erreurs

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

##### II.4.1.4.3. Les facteurs associés à une non observance

L'observance est multifactorielle. Il n'existe pas de simple explication aboutissant à une mauvaise observance. D'après l'OMS, il existe cinq facteurs de l'observance : facteurs socio-économiques, facteurs liés au traitement, liés au patient, à l'état du patient dû à la maladie et le système de santé / équipe soignante.

La pathologie cancéreuse tend vers la chronicité. Les patients ont le besoin d'une prise en charge médicale et d'une autonomie. Une complicité entre le patient, son entourage et le médecin traitant améliore l'observance. Toutes les personnes impliquées de l'équipe soignante doivent être conscientes du rôle important de l'observance.

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.

De même, l'état de santé d'un patient peut également influencer son observance du traitement. Celle-ci dépend en large mesure d'une grande variabilité de symptômes auxquels les patients sont confrontés : les nausées / vomissements, les douleurs, la constipation, un état d'épuisement / faiblesse et une malnutrition. La progression d'une maladie peut causer une perte d'autonomie rendant les patients de plus en plus dépendants de l'aide d'autres personnes. L'observance peut en souffrir car cela nécessite une certaine organisation et une acceptation de l'aide des aidants.

Les facteurs liés au traitement concernent la prise de médicaments et le nombre de médicaments prescrits. Les régimes thérapeutiques et médicamenteux sont généralement très complexes. Cela exige des patients et de leurs proches une bonne concentration et de la précision pour respecter toutes les directives.

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.(85)

#### II.4.1.4.4. Les conséquences de cette non observance

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)

#### II.4.1.4.5. La place du pharmacien d'officine

L'observance du traitement ne doit jamais être considérée comme acquise. Chaque patient est potentiellement non observant. Le pharmacien doit aider le patient à modifier son comportement. Cela repose sur sa motivation, sa croyance à la santé et à ses habitudes. Ces changements ne sont durables que si on fait régulièrement le point sur la situation et que l'on procède aux ajustements correspondants. Ces stratégies d'intervention reposent sur un soutien des personnes impliquées dans son accompagnement.

Le pharmacien combinera plusieurs méthodes. En voici quelques unes :

- Discuter des avantages et inconvénients de la thérapie : il faut présenter les risques d'une façon qui n'effraie pas le patient.
- Aider à développer des moyens de gérer son traitement même lorsque les situations rendent difficile l'observance du traitement.

En plus de cette démarche de motivation, les pharmaciens peuvent dispenser des outils et des techniques pour favoriser l'observance :

- Le livret destiné au patient : ce carnet rappelle au patient comment prendre son traitement et comment surveiller les effets indésirables. Afin d'améliorer le suivi de Navelbine®, le carnet doit être rempli et présenté à chaque consultation médicale. Il répertorie par cycle la dose prise de Navelbine®

converti en nombre de capsules à 20 et 30 mg avec la date d'administration, ainsi que les types d'effets indésirables et / ou les raisons éventuelles d'une non prise de Navelbine®.(86)

- Les fiches et tableaux aide-mémoire : cela permet de coordonner plusieurs médicaments entre eux et de récapituler leurs prises. La fiche ou le tableau peut être préparé individuellement par le pharmacien ou fourni par le laboratoire pharmaceutique (présenté dans le livret patient).
- Le conditionnement unitaire : celui-ci permet au patient de ne pas rester avec quelques comprimés à la fin de son cycle.
- Le questionnement des proches : dans certaines situations, il peut être utile d'intégrer l'entourage social du patient au processus de prise des médicaments.

Suite à l'initiative du réseau de formation des pharmaciens d'officine en cancérologie, un service d'accompagnement des patients traités par Navelbine® seule ou associée à Xeloda® a été mis en place depuis novembre 2012. Baptisé « Persolien », ce programme de soutien téléphonique gratuit permet de vérifier la bonne observance de la chimiothérapie orale et la sécurité de prise à domicile par un contact régulier et une information personnalisée. Le médecin oncologue inclut le patient dans le programme avec son accord. L'infirmière informe alors le pharmacien d'officine de cette inscription et lui propose des informations supplémentaires sur le traitement et les formations en oncologie. Un rendez-vous téléphonique est planifié entre l'infirmier(e) et le patient la veille des deux premières prises et le lendemain de chaque prise. L'objectif est de rappeler la posologie, interroger sur la tolérance du traitement et de lui rappeler de faire une prise de sang avant la prochaine prise médicamenteuse.

#### II.4.1.5. La prise en charge des effets indésirables

Les effets indésirables sont indissociables de la chimiothérapie anticancéreuse. Avec l'administration orale, des effets secondaires qui pouvaient passer pour anodin lors de l'administration intraveineuse, comme les nausées / vomissements, sont devenus un réel problème. A cette prescription de Navelbine®, les soins de support s'ajoutent. Ils visent à traiter les symptômes du cancer et à prendre en charge les effets indésirables.(87)

#### II.4.1.5.1. La toxicité hématologique

La toxicité hématologique résulte de la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle est réversible, non cumulative et le plus souvent dépendante de la dose administrée. Cette toxicité est due à l'effet myélosuppresseur de Navelbine® entraînant une diminution de l'activité médullaire avec baisse de la production des lignées cellulaires.

La survenue d'une neutropénie, définie par une chute de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1 G/L, est la cause la plus fréquente de réduction et de retard d'administration de la chimiothérapie. Elle se manifeste en général du 3<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour de cure. L'un des principaux facteurs de risque est la survenue d'une neutropénie fébrile, ayant elle-même comme conséquence des ré hospitalisations, l'administration de thérapeutiques anti infectieuses intraveineuses, une mise en jeu du risque vital et une altération de la qualité de vie.

La neutropénie fébrile se définit par la survenue d'une fièvre supérieure ou égale à 38°C avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 G/L. Il est donc important d'informer le patient des différents signaux d'alerte : une température supérieure ou égale à 38°C, des frissons et des signes d'infection comme la toux, des maux de gorge, des plaies infectées, des brûlures urinaires. L'apparition de ces différents signes justifie de contacter impérativement le médecin.

Des facteurs de croissance hématopoïétiques, ou G-CSF, peuvent être proposés en prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile si le risque est supérieur à 20%. Ce risque est lié à plusieurs paramètres : la dose et le type de chimiothérapie administrée, les facteurs individuels liés au patient et la pathologie tumorale. Le traitement au cours d'une neutropénie fébrile repose sur une antibiothérapie. Celle-ci s'administre soit par voie orale, soit par intraveineuse si la prise en charge hospitalière est nécessaire. Les G-CSF ne sont pas utilisés en routine comme traitement adjuvant de l'antibiothérapie. Leur indication sera considérée si elle est associée à un haut risque de complications secondaires.(88,89)

L'administration en sous cutanée de facteurs de croissance granulocytaire (*Granulocyte colony stimulating factors* ou G-CSF), Neupogen® (Filgrastim) et Granocyte® (Lénograstim), est habituellement débutée dans les 24 à 72 heures après une chimiothérapie myélotoxique et poursuivie sous contrôle de la numération formule sanguine et plaquettaire jusqu'à atteinte du taux cible des polynucléaires neutrophiles supérieur à 2 G/L . Il existe également une forme pégylée, le

pegfilgrastim ou Neulasta®, dont la manipulation paraît beaucoup plus simple. Celui-ci est indiqué à la posologie unique de 6 mg à débiter au moins 24 heures après la fin de la chimiothérapie.(90)

#### II.4.1.5.2. La toxicité digestive

La toxicité digestive se manifeste par des troubles gastro-intestinaux, c'est-à-dire, les nausées / vomissements, les diarrhées et la constipation.

##### II.4.1.5.2.1. Nausées / Vomissements

Les nausées / vomissements sont l'un des effets indésirables les plus pénibles et les plus redoutés par les patients débutant le traitement par Navelbine®. Une nausée est un symptôme subjectif, une sensation d'inconfort avec envie de vomir. Les nausées précèdent souvent des vomissements, rejets forcés par la bouche du contenu digestif.

La physiopathologie des nausées / vomissements n'est que partiellement connue. Il semblerait que le relargage de neurotransmetteurs émétisants (dopamine, sérotonine et substance P) se liant à différents récepteurs localisés dans l'intestin et le système nerveux central soient impliqués. De même, un « centre du vomissement » a été localisé dans le bulbe rachidien. A proximité de ce centre se trouve une zone dite chemosensible (CTZ : *Chemoreceptor Trigger Zone*) c'est-à-dire sensible aux stimuli émétisants.(91)

Des facteurs de risque de nausées / vomissements chimio-induits interviennent et sont de deux ordres :

- Individuels : le risque est plus élevé chez la femme, le sujet de moins de 55 ans, le sujet anxieux ou qui pense être à haut risque de nausées / vomissements chimio-induits, chez les patients aux antécédents de mal des transports ou de nausées gravidiques.
- Liés au traitement fonction du potentiel émétisant et de la dose de chimiothérapie. Navelbine® est classé dans le niveau modérément émétisant, c'est-à-dire une incidence comprise entre 30 et 90%.(92)



Les nausées / vomissements sont séparés en trois catégories :

- Les nausées / vomissements aigus : ils apparaissent dans les 24 heures suivant l'administration de la chimiothérapie
- Les nausées / vomissements retardés survenant 24 heures à 4 jours après l'administration
- Les nausées / vomissements anticipés : ils sont observés dans les 24 heures précédant la chimiothérapie et chez les patients dont les vomissements sont déclenchés par le goût, l'odeur, la pensée ou l'anxiété secondaire à un traitement antiémétique antérieur inadapté ou inefficace.(93)

L'essentiel est de prévenir et de traiter le plus efficacement et le plus rapidement possible ces troubles dès les premiers cycles. Le traitement repose sur l'administration d'Emend®, d'un corticoïde et d'un sétron pour la phase aigüe, et seulement d'Emend® pour la phase retardée.

Phase	Traitement
<b>Aigüe</b>	Emend®, Corticoïde et Sétron
<b>Retardée</b>	Emend® : J2 – J3

**Tableau 11 : Traitement des nausées / vomissements en fonction des deux différentes phases**

Les corticoïdes, de part leur action anti-inflammatoire, ont un effet anti-émétique en prévenant le relargage de la sérotonine dans l'intestin et en interférant sur l'activation des récepteurs à la sérotonine (5HT3) dans l'intestin. Deux médicaments sont couramment utilisés : Dexaméthasone (Soludécadron®) et Méthylprednisolone (Solumedrol®).

Les sétrons, ou antagonistes des récepteurs 5HT3, s'opposent aux vomissements provoqués par Navelbine® qui libère de la sérotonine à partir du tube digestif. La sérotonine libérée stimule les récepteurs 5HT3 des terminaisons à l'origine d'influx nerveux ascendants ainsi que ceux de l'aera postrema entraînant les vomissements. Les sétrons inhibent de manière efficace les vomissements. Ils sont au nombre de quatre : Zophren® (Ondansetron), Kytril® (Granisetron), Navoban® (Tropisetron) et Anzemet® (Dolasetron). Leurs effets indésirables les plus souvent signalés sont :

céphalées, asthénie, somnolence, hypertension ou hypotension artérielle, bradycardie, hoquet et constipation.

Emend® (Aprepitant) inhibe les récepteurs NK-1 de la substance P. Celui-ci s'administre par voie orale et est commercialisé sous forme de gélules à 80 et 125 mg. Il est métabolisé par les cytochromes CYP3A4 qu'il inhibe partiellement. Cependant, différentes études n'ont pas montré d'interactions avec Navelbine®. Les setrons et Emend® seront prescrits sur une ordonnance d'exception (ordonnance à quatre volets).(94)

Le pharmacien doit bien prendre le temps d'expliquer au patient l'origine de ces manifestations et bien lui préciser l'absence de liens entre intensité et sévérité du pronostic. Le pharmacien insistera de ne pas reprendre Navelbine® même en cas de vomissements précoces. L'ensemble sera accompagné de conseils :

- Proscrire les odeurs fortes :

Le traitement peut affecter la sensibilité de l'odorat. Certaines odeurs jusque là supportables deviennent désagréables et accentuent les nausées / vomissements. Il est conseillé d'éviter les parfums ou aliments à odeur forte, de proposer des petits repas froids ou tièdes pour éviter les fortes odeurs, de manger lentement en mastiquant bien, d'utiliser si besoin une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs. Il ne faut pas hésiter à demander à une tierce personne de faire la cuisine.

- Dédramatiser l'altération du goût :

Les saveurs sucrées ou salées sont parfois perçues de manière temporaire en laissant un goût amer ou métallique en bouche. Il faut proposer de boire abondamment en privilégiant des boissons au goût des patients entre les repas. La prise d'eau gazeuse ou de sodas en cas de nausées peut en diminuer l'intensité. Des aliments pauvres en graisses seront à privilégier. En cas de goût métallique, le choix se portera sur des poissons, œufs ou laitages et des légumes verts.

- Lutter contre les facteurs favorisants : la pratique d'activités relaxantes peut être bénéfique.

#### II.4.1.5.2.2. La diarrhée

La diarrhée survient par stimulation du péristaltisme avec atteinte de la muqueuse intestinale. Elle est caractérisée par des selles molles ou liquides supérieures à trois par jour. Elle est source d'inconfort pour le patient et peut contribuer à une détérioration de sa qualité de vie. Elle est potentiellement grave car elle peut provoquer une déshydratation et / ou aggraver une dénutrition induite par la maladie cancéreuse.

La prise en charge s'appuiera sur l'association d'anti diarrhéiques et de conseils hygiénodietétiques. L'administration de loperamide (Imodium®), en cas de selles liquides supérieure à quatre par jour, s'impose après chaque selle liquide, en cas d'échec du racecadotril (Tiorfan®). Des soins d'hygiène et de changes répétés ainsi qu'une protection de la peau du périnée et de l'anus par des crèmes adéquates sont à conseiller. En complément, on conseillera une hydratation d'environ deux litres d'eau par jour, d'éviter la consommation de boissons alcoolisées, de limiter la consommation de fibres (céréales, légumes verts, tomates) et de laitages, de privilégier les aliments « anti diarrhéiques » comme le riz, les pommes, les pâtes, les bananes, les carottes et de fractionner les repas au cours de la journée.(90)

#### II.4.1.5.2.3. La constipation

Des épisodes de constipation peuvent apparaître par neurotoxicité périphérique. Elle est de l'ordre de 20 à 30%. La prévention repose sur des conseils simples :

- Surveillance de la présence de selles et de la facilité d'exonération
- Favoriser une activité physique légère mais régulière
- Consommer des fibres alimentaires (légumes, céréales, fruits)
- Une hydratation orale suffisante en privilégiant certaines eaux minérales à base de magnésium ayant des propriétés laxatives
- Respect des habitudes de défécation
- Prévention des effets constipants de certains médicaments comme les opioïdes par un laxatif. En cas de constipation, des laxatifs seront utilisés en préférence (les lubrifiants, les osmotiques et de lest). Toutefois, on déconseillera l'usage de laxatifs stimulants ou irritants.

Une complication neurologique mais grave peut parfois être observée. Quelques cas exceptionnels d'iléus paralytique ont été rapportés. Cette occlusion intestinale due à une paralysie de l'intestin grêle est réversible en quelques jours après l'arrêt

du traitement par Navelbine®. Le traitement fait appel à des mesures symptomatiques.(90)

#### II.4.1.5.3. La toxicité neurologique

La neurotoxicité des alcaloïdes de la pervenche est établie depuis plus de 20 ans. La vinorelbine semble donner moins de complications périphériques. Survenant habituellement quelques semaines après le début du traitement, elle se traduit par des paresthésies des extrémités (mains et / ou pieds) et une diminution de la sensibilité. Cela peut se traduire par une sensation de marcher sur du coton, une diminution de la capacité à effectuer des gestes fins ou une difficulté à boutonner les vêtements. Face à l'apparition de ces symptômes, le patient le signalera à l'oncologue lors de son prochain rendez-vous.(95)

#### II.4.1.6. L'éducation thérapeutique

##### II.4.1.6.1. Définition et objectifs

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient vise à « aider les patients à acquérir ou maintenir leurs compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Il s'agit d'une pratique personnalisée complémentaire des soins prescrits et basée sur une approche pluridisciplinaire. L'éducation thérapeutique permet au patient d'acquérir des compétences utiles pour devenir acteur de sa santé en s'impliquant dans sa prise en charge. L'éducation thérapeutique révèle ainsi deux niveaux de prise en charge :

- Une dimension de prévention tertiaire : les conduites et les attitudes du patient sont décisives pour faire face à l'apparition et au contrôle de certains troubles ou symptômes.
- Une dimension d'adaptation psychologique à la maladie avec une gestion des émotions et une prise de conscience des enjeux.(96)

##### II.4.1.6.2. Organisation de la démarche

Cette démarche est structurée autour de deux principes. D'une part, le comportement résulte en partie des connaissances (les connaissances influencent nos actes). D'autre part, la connaissance est une condition favorable mais non

suffisante pour induire des changements de comportements. Les représentations personnelles ou culturelles, la motivation, les aptitudes et des facteurs socio environnementaux jouent également un rôle important. Cela implique un transfert de compétences du soignant vers le patient. En effet, si certaines de ces compétences peuvent parfois être acquises auprès d'autres patients, elles peuvent aussi être élaborées par les patients eux-mêmes, par des processus d'apprentissage proposés parallèlement aux soins par les équipes soignantes.

La démarche éducative comprend des étapes bien définies :

- Le diagnostic éducatif : synthèse des connaissances, représentations et besoins du patient
- Le contrat d'objectifs pédagogiques conclu avec le patient : identification des comportements et des compétences que le patient doit acquérir
- L'élaboration d'un plan d'action : calendrier, choix des techniques et outils pédagogiques
- L'évaluation de l'impact du programme

#### II.4.1.6.3. Evolution du système de santé

Les états généraux de la ligue nationale contre le cancer ainsi que le plan cancer ont souligné la nécessité de développer la participation des patients aux décisions thérapeutiques les concernant. Ceux-ci souhaitent une relation plus équilibrée, fondée sur l'échange d'informations, la délibération et une véritable interaction entre soignant et soigné. Un nouveau modèle « global » centré sur le patient se substitue progressivement au modèle basé sur la maladie et préconise une prise en charge multidisciplinaire au sein de laquelle s'inscrit l'éducation thérapeutique.(97)

#### II.4.1.6.4. Application dans le cancer du sein

##### II.4.1.6.4.1. Lors du diagnostic de la maladie

Le dispositif autour de l'annonce est un temps essentiel pour permettre de rentrer dans une démarche d'éducation thérapeutique. Il est indispensable de l'initier en s'appuyant sur les représentations de la patiente et de ses proches quant à la maladie, au traitement et à sa position à l'égard de l'équipe soignante. Des

informations sur sa situation familiale, sociale, professionnelle et l'appréciation de son état émotionnel semblent également être importants.

Le diagnostic éducatif sera posé progressivement pour formuler avec la patiente les qualités d'autosoins à acquérir ainsi que les compétences d'adaptation telles que gérer ses émotions, maîtriser son stress, se fixer des buts à atteindre et faire des choix. Cette éducation pourra être complétée par des documents écrits ou vidéos.

#### II.4.1.6.4.2. Au moment de la chimiothérapie

Une information détaillée sur les effets secondaires permet aux patientes d'en améliorer la gestion favorisant ainsi une indépendance, un confort et une qualité de vie pendant la chimiothérapie. On précisera les moyens de prévention, de dépistage précoce et la conduite à tenir le cas échéant.

On sera attentif aux représentations, croyances et besoins spécifiques de chaque patiente face à la chimiothérapie pour lui permettre d'acquérir de nouveaux comportements et une participation active. La prise en charge individualisée sur la gestion et l'acceptation de la douleur a fait la preuve de son efficacité. De même que l'exercice physique permet d'améliorer l'estime de soi, la forme physique et l'observance du traitement.

#### II.4.1.6.4.3. Exemple : prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie

Les chimiothérapies sont responsables d'effets secondaires à court et long termes. Les programmes d'éducation thérapeutique auprès des patients traités par chimiothérapie se sont attachés à réduire l'incidence et la gravité de ces effets secondaires. Les conditions de réussite sont les suivantes :

- Une analyse individualisée des représentations, croyances et besoins spécifiques du patient
- Une participation active du patient qui doit développer un véritable savoir faire dans la gestion des effets secondaires de ces traitements. Il doit acquérir de nouveaux comportements : reconnaître les symptômes, faire face à une situation d'urgence, la conduite à tenir, qui appeler...
- Une implication de la famille et / ou des proches du patient
- Un travail d'équipe pluridisciplinaire

- L'utilisation de supports conçus avec les patients en collaboration avec l'équipe soignante
- Une évaluation sur les critères de jugement
- Une démarche répétitive pour maintenir et améliorer les compétences préalablement acquises par le patient.

**CONCLUSION**



La chimiothérapie orale est loin d'être dépourvue d'effets indésirables. La neutropénie, les nausées, les vomissements altèrent la qualité de vie, et sont, parfois un frein au bon déroulement des protocoles thérapeutiques. Le but de ce travail est de rassembler les informations nécessaires au pharmacien pour mieux accompagner ces patients traités par Navelbine® oral.

Présent dès l'annonce du cancer à la délivrance de Navelbine® oral, le pharmacien est là pour accompagner le patient et / ou son entourage. Dans chaque plainte des effets indésirables, le pharmacien saura donner des conseils appropriés en complément des traitements médicamenteux, pour aider le patient à réduire et à mieux supporter ces effets indésirables.

Les Plans Cancer I et II sont marqués par l'absence totale du pharmacien. Or, le pharmacien est le seul professionnel de Santé d'accès le plus facile, et dont la mission est en partie dédiée à l'écoute et à l'empathie. Le patient peut lui confier ses inquiétudes, poser tous types de questions sans avoir l'air d'importuner, d'agacer, de mal se faire comprendre ou voire se ridiculiser. Les nouvelles missions du pharmacien, évoquées dans la loi « Hôpital, Patient, Santé, Territoire », ouvrent de grandes perspectives à l'exercice officinal. On peut se demander si cela sera confirmé dans le futur Plan Cancer III où le pharmacien pourra pleinement exercer son rôle et être enfin reconnu.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. **ISCN.** Pervenche de Madagascar. [Citation : 23 octobre 2012] [http://historique.iscn.cnrs-gif.fr/IMG/pdf/PERVENCHE\\_DE\\_MADAGASCAR.pdf](http://historique.iscn.cnrs-gif.fr/IMG/pdf/PERVENCHE_DE_MADAGASCAR.pdf)
2. **Boiteau P** . Paris : Gif-sur-Yvette : Paris: ICSN C.N.R.S., 1993, p. 28.
3. **Sofowora A** aditionnelle d'Afrique. Paris, suisse des sciences naturelles, 2010, p.133.
4. **Van Wyk B-E.** Medicinal plants of South Africa. 1ère ed. Pretoria: Briza Publications, 1997, p. 76-77.
5. **Guéritte F, Sévenet T.** Les substances naturelles en chimiothérapie anticancéreuse. [Citation : 30 octobre 2012] <http://historique.iscn.cnrs-gif.fr/IMG/pdf/Antitumoraux.pdf>.
6. **Bernier J-C.** Pierre Potier, un chimiste trouveur. L'actualité chimique, 2006, 299, p. 3-6.
7. **Burger A, Wolff ME.** Burger's medicinal chemistry and drug discovery. New York : Wiley, 1995, Vol 1, p. 995-996.
8. **Richard D.** Le Moniteur des pharmaciens. 2006 [Citation 10 juin 2012].
9. **Guénard D, Guéritte F, Potier P.** Produits naturels anticancéreux. L'actualité chimique, 2003, p. 89-92.
10. **Robert J.** Les poisons du fuseau. Oncologie. Springer, 2007, Vol 9, p. 766-772.
11. **Association française des enseignants de chimie thérapeutique.** Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. In : Ed. Traité de chimie thérapeutique. Paris : Tec & Doc, 2003, Vol 6, p. 625-50.
12. Poisons du fuseau cellulaire. [Citation 24 juin 2012].[http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09\\_Chimiotherapie/g09\\_ct12.php](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct12.php)
13. **Rowinsky EK, Noe DA, Trump DL, et al.** Pharmacokinetic, bioavailability, and feasibility study of oral vinorelbine in patients with solid tumors. J Clin Oncol.1994, Vol 12, 9, p. 1754-63.
14. **Lush RM, McCune JS, Tetteh L, et al.** The absolute bioavailability of oral vinorelbine in patients with solid tumors. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2005, Vol 56, 6, p. 578-84.
15. **Variol P, Nguyen L, Tranchand B, et al.** A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for vinorelbine. European Journal of Clinical Pharmacology. 2002, Vol 58, 7, p. 467-76.
16. **Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H, et al.** A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. Ann.Oncol. 2001, Vol 12, 10, p 1375-81.

17. **Gridelli C, Manegold C, Mali P, et al.** Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients : a multicentre phase II trial. *European Journal of Cancer*. 2004, Vol 40, 16, p. 2424-31.
18. Référentiel en oncologie Rhône-Alpes-Auvergne. 2011 [Citation 24 juin 2012].[http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/CBNPC\\_2011.pdf](http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/CBNPC_2011.pdf)
19. Afssaps. Avis de la commission de transparence - Inscription Collectivités dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. 2001.
20. Vinorelbine orale. *La Revue Prescrire*. 2002, Vol 22, 225, p. 109-110.
21. **Belin N, Naudin-Rousselle P.** Le cancer du sein. *Le Moniteur des pharmaciens*. 2012, 2938, p. 1-16.
22. HAS. Avis de la commission de transparence -Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication du cancer du sein métastatique. 2005.
23. Vinorelbine orale et cancer du sein : moins de bénéfices et plus de risques. *La Revue Prescrire*. 2006, Vol 26, 274, p. 499.
24. HAS. Avis de la commission de transparence - Inscription Sécurité Sociale dans l'indication cancer du poumon non à petites cellules. 2005.
25. Arrêté du 1er mars 2006 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Journal officiel de la République Française*. 2006.
26. HAS. Sortie de la réserve hospitalière. 2004.
27. **Bonneterre J, Chevalier B, Focan C, et al.** Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC). *Ann.Onco*. 2001, Vol 12, 12, p. 1683-91.
28. **Mano M.** Vinorelbine in the management of breast cancer : New perspectives, revived role in the era of targeted therapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2006, Vol 32, 2, p. 106-18.
29. **Freyer G, Delozier T, Lichinister M, et al.** Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003, Vol 21, 1, p. 35-40.
30. **Trillet-Lenoir V, Sommer H, Delozier T, et al.** Oral vinorelbine in metastatic breast cancer : Long-term results of 2 multicenter phase II studies. *European Journal of Cancer Supplements*. 2004, Vol 2, 3, p. 137.
31. **Jassem J.** Oral vinorelbine in combination with cisplatin : a novel active regimen in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann.Onco*. 2003, Vol 14, 11, p.1634-39.
32. **O'Brien MER.** Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer : results of a multicentre phase II study. *Ann.Onco*. 2004, Vol 15, 6, p. 921-27.

33. HAS. Synthèse d'avis de la commission de transparence - Navelbine orale, pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres cytotoxiques utilisés en polychimiothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules. 2009.
34. HAS. Avis de la commission de transparence - Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « en polychimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules ». 2009.
35. **Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A.** Effective oral chemotherapy for breast cancer : pillars of strength. *Ann.Onco.* 2008, Vol 19, 2, p. 212-22.
36. **Lorusso V.** Oral vinorelbine plus capecitabine (oral vincap) combination in patients with advanced breast cancer (ABC). A phase II study of the GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale). *Ann.Onco.* 2006, Vol 17(Supplement 7), p. 15-17.
37. **Serin D, Verrill M, Jones A, et al.** Navelbine (NVB) alternating oral and I.V. plus epirubicin (EPI) as first line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC) : phase II study-final results. *European Journal of Cancer Supplements.* 2004, Vol 2, 3, p. 257.
38. **Aapro M, Finek J.** Oral vinorelbine in metastatic breast cancer : A review of current clinical trial results. *Cancer Treatment Reviews.* 2012, Vol 38, 2, p. 120-26.
39. HAS. Synthèse d'avis de la commission de transparence - Navelbine orale, pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres cytotoxiques utilisés en polychimiothérapie dans le cancer du sein métastatique. 2009.
40. HAS. Avis de la commission de transparence - Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « en polychimiothérapie dans le cancer du sein métastatique ». 2009.
41. HAS. Avis de la commission de transparence - Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. 2012.
42. **Bugat R.** La chimiothérapie orale, le point de vue de l'INCa. 2008.
43. ScienceDirect.[En ligne].[Citation 22 juillet 2013]. <http://www.sciencedirect.com>.
44. **ANSM.** Retrocession hospitalière [En ligne]. [Citation 19 juillet 2013].<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Retrocession-hospitaliere/Retrocession-hospitaliere/%28offset%29/0>
45. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. *Oncologie.* 2010, Vol 12, 11-12, p. 687-08.
46. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2011.
47. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2012.
48. **Toutain P, Bousquet-Melou A.** La biodisponibilité et son évaluation. [http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La\\_biodisponibilite\\_et\\_son\\_evaluation.pdf](http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La_biodisponibilite_et_son_evaluation.pdf)

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. **Bugat R, Variol P, Roch H, et al.** The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2002, Vol 50, 4, p. 285-90.
51. **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.
52. **Puozzo C, Gridelli C.** Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients: Influence of Age on Vinorelbine Oral Pharmacokinetics. *Clinical Lung Cancer*. 2004, Vol 5, 4, p. 237-42.
53. **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.
54. **Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H, et al.** A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann.Onco.* 2001, Vol 12, 10, p. 1375-81.
55. **Delfieu D.** Les chimiothérapies anticancéreuses orales : précautions d'emploi, stratégies thérapeutiques. *Pathologie Biologie*. 2005, Vol 53, 1, p. 55-56.
56. **Jensen LH, Osterlind K, Rytter C.** Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2008, Vol 62, 1, p. 85-91.
57. **Lemare F, Brezault C.** Les traitements anticancéreux oraux. *Le Moniteur Hospitalier*. 2004, 167, p. 12-22.
58. **Diéras V, Laurence V, Pierga J-Y.** La chimiothérapie orale : pourquoi, pour qui ? *Oncologie*, 4, p. 353-56.
59. **Poulin E, Bedin A.** Analyse coût - efficacité des chimiothérapies par voie orale en médecine de ville : le cas de la vinorelbine. <http://www.jle.com/e-docs/00/01/13/46/article.md>
60. **Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al.** Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997, Vol 15, 1, p. 110-15.
61. **ANAES.** Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile. *Oncologie*. 2004, 6, p. 513-20.
62. **Regnier-Denois V, Poirson J, Soum Pouyalet F, et al.** La chimiothérapie par voie orale: représentations et pratiques des oncologues et des patients. *Psycho-Oncologie*. 2009, Vol 3, 3, p. 168-75.

63. **Ruddy K, Mayer E, Partridge A.** Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2009, Vol 59, 1, p. 56-66.
64. Plan Cancer 2003 - 2007.
65. Plan cancer 2009-2013.
66. **Institut National du Cancer.** Le dispositif d'annonce du cancer (Mesure 40 du Plan Cancer). 2006.
67. **Ganem G, Krakowski I, Rixe O, et al.** Prise en charge initiale : résultats des enquêtes CPRIM sur le ressenti et les attentes de 2 583 patients (hors centres de lutte contre le cancer). *Bulletin du Cancer*. 2010, Vol 97, 10, p. 1153-62.
68. **Stiefel F, Rousselle I, Guex P, et al.** Le soutien psychologique du patient cancéreux en clinique oncologique. *Bulletin du Cancer*. 2007, Vol 94,9, p. 841-45.
69. AFSOS. Prise en charge sociale. 2010.
70. Les réseaux régionaux de cancérologie [En ligne] [Citation 7 octobre 2013].<http://www.e-cancer.fr/soins/la-structuration-de-loffre-de-soins/les-reseaux-regionaux-de-cancerologie>
71. Le réseau Onco Nord Pas-de-Calais [En ligne] [Citation 7 octobre 2013].[http://www.onco\\_npdc.fr](http://www.onco_npdc.fr)
72. **OMIT Bretagne Pays de la Loire, OncoBretagne, Onco Pays de la Loire.** Guide de bonnes pratiques des voies orales anticancéreuses. 2011. [http://www.oncobretagne.fr/telechargt/chimio/OMIT\\_guideVO%20BPL\\_V1\\_5.pdf](http://www.oncobretagne.fr/telechargt/chimio/OMIT_guideVO%20BPL_V1_5.pdf)
73. **Reich M, Vennin P, Belkacémi Y.** L'annonce du diagnostic de cancer : l'acte qui doit sceller le pacte de confiance médecin-malade. *Bulletin du Cancer*. 2008, Vol 95, 9, p. 841-47.
74. **Marie D, Dany L, Cannone P, et al.** Représentations sociales du cancer et de la chimiothérapie : enjeux pour la définition de la situation thérapeutique. *Bulletin du Cancer*. 2010, Vol 97, 5, p. 577-87.
75. **Ordre national des pharmaciens.** Le développement professionnel continu
76. **Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.** DUEC Pharmacie Clinique Oncologique [En ligne] [Citation 7 novembre 2012]. <http://pharmacie.univ-lille2.fr/formation-continue/programmes-inscriptions/ducc-pharmacie-clinique-oncologique.html>
77. Le dossier pharmaceutique [En ligne] [Citation 26 août 2013]. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
78. Pharmacovigilance [En ligne]. [Citation 10 octobre 2013]. <http://www.leem.org/medicament/pharmacovigilance-319.htm>

79. **ANSM.** Organisation de la pharmacovigilance nationale. [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
80. **Pharmacie Clinique Lille 2.** DUEC « Qualité à l'officine » Mémoires 2006 - 2007.
81. **Meddispar.** Médicaments à dispensation particulière. Navelbine oral [En ligne] [Citation 7 novembre 2012]. [http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-necessitant-une-surveillance-particuliere-pendant-le-traitement/3400936594845-NAVELBINE20B-1/\(id\)/76#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-necessitant-une-surveillance-particuliere-pendant-le-traitement/3400936594845-NAVELBINE20B-1/(id)/76#nav-buttons)
82. **Le Pharmacien de France.** Le pharmacien, un psy qui s'ignore. 2008.
83. **Laboratoire Roche.** Le pharmacien et l'accompagnement relationnel du patient atteint d'un cancer. [http://www.roche-diagnostics.hu/fmfiles/re719008/wp/AttachedFile\\_06483.pdf](http://www.roche-diagnostics.hu/fmfiles/re719008/wp/AttachedFile_06483.pdf)
84. **Laboratoire Pierre Fabre.** Navelbine<sup>®</sup>: guide de dispensation pour le pharmacien d'officine.
85. **EBMT.** L'observance aux traitements anticancéreux. 2011. [http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/L%27Observance%20aux%20traitements%20cancereux\\_FR.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/L%27Observance%20aux%20traitements%20cancereux_FR.pdf)
86. **Laboratoire Pierre Fabre.** Navelbine<sup>®</sup>: livret destiné aux patients.
87. **Bauvet F, Klastersky J, Awada A.** Soins de support en oncologie: concepts, accomplissements et nouveaux défis. Bulletin du cancer. 2008, Vol 95, 3, p. 381-88.
88. **Viret F, Goncalves A, Tarpin C, et al.** G-CSF en oncologie. Bulletin du cancer. 2006, Vol 93, 5, p. 463-71.
89. **Even C, Taillade L, Spano JP, et al.** Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature pour une gestion rationnelle et optimale. Bulletin du Cancer. 2010, Vol 97, 5, p. 547-57.
90. **Faure S.** Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse. Actualités Pharmaceutiques. 2008, Vol 47, 470, p. 10-20.
91. **Slimane K, Perez A, Ruffié P, et al.** Prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux. Bulletin du cancer. 2004, Vol 91, 5, p. 403-08.
92. **Référentiels inter-régionaux en Soins Oncologiques de support.** Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. 2012.
93. **Bureau A** chez l'adulte. Québec. Direction de la lutte  
contre le cancer. 2009.



94. **Mailliez A, Bonneterre J.** Nausées et vomissements chimio-induits: physiopathologie, prophylaxie et recommandations. Bulletin du Cancer. 2010, Vol 97, 2, p. 233-43.
95. **Lebrun C, Frenay M.** Complications neurologiques des chimiothérapies. La Revue de Médecine Interne. 2010, Vol 31, 4, p. 295-04.
96. **Agence Régionale de Santé.** Education thérapeutique du patient [En ligne]. <http://www.ars.iledefrance.sante.fr/Education-therapeutique-du-pat.97573.0.html>
97. **Pérol D, Toutenu P, Lefranc A, et al.** L'éducation thérapeutique en cancérologie□: vers une reconnaissance des compétences du patient. Bulletin du Cancer. 2007, Vol 94, 3, p. 267-74.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2013 / 2014

**Nom : Flinois**

**Prénom : Anaïs**

**Navelbine® oral : implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des effets indésirables et l'observance du traitement**

**Mots-clés :** Navelbine®, chimiothérapie orale, cancer, officine

---

**Résumé :**

La chimiothérapie orale est en plein essor depuis cette dernière décennie. La Navelbine® orale, née de la Pervenche de Madagascar, en fait partie. Ce mode de traitement apporte une qualité de vie supérieure au patient cancéreux mais il n'en est pas pour autant plus anodin.

Présent dès l'annonce du cancer à la délivrance de Navelbine®, le pharmacien d'officine a véritablement un rôle à jouer en termes de conseils et d'éducation thérapeutique du patient cancéreux, qui une fois sorti de l'officine, sera seul acteur de son observance.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Jean-Louis Cazin, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université Lille II)

**Assesseur :** Madame Elisabeth Bertoux, Maître de conférences de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, et Docteur en Pharmacie à Wasquehal

**Membre extérieur :** Madame Clarisse Moreau, Docteur en Pharmacie à Nieppe