

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004

N°34

THESE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR
BRUNO DOUILLARD

Né le 19 mai 1976 à Nantes (44)

—
Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2004

CHIMIOThERAPIE A DOMICILE :
LE PROTOCOLE FOLFIRI DU
CENTRE RENE GAUDUCHEAU A NANTES
ETUDE PHARMACO-ECONOMIQUE

Président : Mme le Professeur Sylvie ROBERT
Membres du Jury : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences en Pharmacologie
Mme Sophie ROCHARD, Pharmacien PH
M. Jean-François ROBERT, Pharmacien

*« Le meilleur remède ne s'achète pas à une pharmacie
et sur ordonnance. Le meilleur remède, vous
l'avez en vous et il s'appelle l'instinct de vivre. »*

Paul Toupin

La nouvelle inquisition.

A notre Présidente de thèse

Madame le Professeur **Sylvie Robert**

Qui nous fait l'honneur et le plaisir de présider notre thèse

A notre Directrice de thèse

Madame **Nicole Grimaud**

Qui nous a guidé dans la réalisation de ce travail et qui nous a transmis tout au long de notre scolarité son goût pour la pharmacologie

A notre Jury

Madame **Sophie Rochard**

Avec qui nous avons eu grand plaisir à travailler pendant bien des étés,

Et

Monsieur **Jean-François Robert**

Qui a toujours accepté de nous faire part de son expérience pour guider nos choix

Que tous soient conscients de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Sandra qui m'accompagne dans la vie,
A Maxime, tout jeune fruit de cet accompagnement...

A mes Parents ;
A Isabelle, Jean-Damien, Yves-Benjamin, Paul-Hervé et Marc-Hadrien

Sommaire

SOMMAIRE	6
INTRODUCTION.....	8
PARTIE A: LA CHIMIOThERAPIE	10
1 DEFINITION	10
2 GENERALITES SUR LES PROTOCOLES DE CHIMIOThERAPIE	10
3 LES DIFFERENTS TYPES DE CHIMIOThERAPIES	11
4 FORMES ET VOIES D'ADMINISTRATION.....	13
5 MECANISME D'ACTION DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTICANCEREUX	17
6 EFFETS SECONDAIRES LIES AUX CHIMIOThERAPIES.....	20
7 EFFETS SECONDAIRES LIES A LA VOIE VEINEUSE CENTRALE	28
8 MEDICAMENTS NON ANTICANCEREUX UTILISES POUR AMELIORER LA TOXICITE DES CHIMIOThERAPIES OU SOULAGER LE PATIENT.	29
9 SUIVI ET EVALUATION.....	42
PARTIE B: CHIMIOThERAPIE A DOMICILE : GENERALITES	45
1 ANALYSE SCIENTOMETRIQUE.....	45
2 CRITERES ET RECOMMANDATIONS POUR LA CHIMIOThERAPIE A DOMICILE.....	47
PARTIE C: LE CRG ET LA CHIMIOThERAPIE A DOMICILE	52
1 MISE EN PLACE DE LA CHIMIOThERAPIE A DOMICILE AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU	52
2 EXEMPLE DE CHIMIOThERAPIE A DOMICILE : PROTOCOLE FOLFIRI AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU.....	57
CONCLUSION.....	84

<u>ANNEXES</u>	86
<u>TABLE DES MATIERES</u>	102
<u>TABLE DES ILLUSTRATIONS</u>	107
<u>TABLE DES TABLEAUX</u>	108
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	109

Introduction

L'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) a publié le résultat de ses travaux sur l'évolution des cancers en France¹. L'INVS révèle que le nombre de cas diagnostiqués a augmenté de 63% entre 1980 et 2000. Outre le vieillissement de la population, les comportements à risque tels que tabac, exposition au soleil... et le manque d'une politique de prévention efficace sont désignés comme principaux responsables.

Tous cancers confondus, la France comptait 280.000 nouveaux cas en 2000, contre 150.000 en 1980, soit une progression de l'incidence de 63%. La mortalité due au cancer n'a heureusement pas suivi la même évolution avec +19% seulement durant la même période. Néanmoins, si l'on supprime le rôle de l'accroissement de la population et son vieillissement l'incidence n'aurait augmenté que de 36%, et la mortalité aurait, quant à elle, reculé de 9%.

« *Les cancers représentent en France un problème sanitaire prioritaire et pour lequel il existe de nombreuses stratégies de prévention et de prise en charge* » concluent les auteurs du rapport. Gageons que les efforts en matière de santé publique associés à une prise de conscience de la population permettront d'inverser la progression des cancers potentiellement évitables dans les années à venir.

Compte tenu des coûts a été mis en place une politique de santé visant à réduire le nombre de lits. L'augmentation du nombre de cancers et leur prise en charge imposent une alternative à l'hospitalisation traditionnelle. De plus, les « *structures de soins alternatives à l'hospitalisation* » sont prévues par le code de la santé publique².

Dans ce contexte, 4 circulaires^{3,4,5,6} ont été émises par le ministère de la santé pour développer les prises en charge hors milieu hospitalier. La chimiothérapie apparaît donc clairement comme une des solutions à ce problème.

Nous verrons en quoi consistent les chimiothérapies anticancéreuses et les différentes classes thérapeutiques mises en œuvre, puis nous nous intéresserons plus particulièrement aux modalités générales d'une chimiothérapie effectuée à domicile, après avoir vu l'intérêt de la communauté scientifique sur ce sujet.

Enfin, nous étudierons le détail du protocole Folfiri, effectué à domicile par le Centre René Gauducheau, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Nantes Atlantique, ainsi que le coût de ce protocole pour la sécurité sociale, selon qu'il est effectué à domicile ou en hospitalisation.

Partie A: La chimiothérapie

1 Définition

Le traitement des cancers peut être loco-régional ou général. Les traitements loco-régionaux sont représentés par la chirurgie et la radiothérapie ; tandis que les traitements par voie générale sont la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapeutiques biologiques.

Le traitement chirurgical est le plus ancien des traitements pour les tumeurs solides, cependant, la chirurgie n'est pas toujours suffisante pour traiter un cancer.

La radiothérapie met à profit les effets biologiques des rayonnements ionisants sur leur cible : un faisceau d'irradiation (électrons ou photons) entraîne l'ionisation des molécules d'eau et la production de radicaux libres qui induisent des lésions de l'ADN : on a alors un phénomène d'apoptose.

Le traitement médicamenteux du cancer peut être de trois types :

- Chimiothérapie : traitement cytotoxique,
- Hormonothérapie : traitement cytostatique utilisé pour contrôler l'évolution des cancers hormonodépendants (sein, prostate et endomètre schématiquement).
- Immunothérapie : elle est représentée par des cytokines humaines recombinantes (Interférons alpha et Interleukine 2).
- Thérapeutiques biologiques : elles ciblent une anomalie biologique propre à la cellule cancéreuse (GLIVEC et mutation « kit », IRESSA et tyrosine kinase, anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs de surface tels l'Herceptine ...)

2 Généralités sur les protocoles de chimiothérapie

Le choix d'un protocole de chimiothérapie dépend de différents facteurs :

- Le type de tumeur,

- Le stade de la maladie
- L'état général du patient et ses antécédents
- Les données biologiques
- Les traitements éventuellement déjà entrepris pour la même pathologie

Quel que soit le protocole choisi par le médecin, la chimiothérapie est administrée par cures : période le plus souvent de plusieurs jours (2 à 5) suivie d'une période de repos qui permet aux tissus sains de se régénérer. Les cures se succèdent, elles peuvent être identiques et comporter plusieurs phases. Dans certains protocoles, plusieurs cures constituent un cycle.

Le plus souvent, le traitement est administré par voie veineuse pendant 1 à 5 jours et la durée entre le premier jour de deux cycles successifs est de 2 à 3 semaines. Le nombre et le rythme des cures est défini par le médecin mais n'est jamais figé.

Par ailleurs, on assiste actuellement à un développement des chimiothérapies orales, qui vont modifier les pratiques et multiplier les traitements à domicile.

3 Les Différents types de chimiothérapies

3.1 Au sens médical

3.1.1 Chimiothérapie néoadjuvante

C'est la chimiothérapie effectuée avant tout traitement local : elle permet de réduire la taille de la tumeur. Elle a également pour but de détruire les micrométastases à distance et traiter les formes en poussées évolutives pour « refroidir » les lésions. Généralement les chimiothérapies néo-adjuvantes sont de courte durée : 2 à 4 cycles.

3.1.2 Chimiothérapie adjuvante

Elle vient après le traitement local, auquel elle s'ajoute (« adjuvante ») et est administrée dans le but de limiter le risque de récurrence de cancer. Elle n'est pas systématique et dépend des résultats de l'analyse de la tumeur enlevée (taille, caractéristiques des cellules, atteinte ganglionnaire...). Elle est prescrite

habituellement pour une durée d'environ 6 mois, période pendant laquelle le malade est suivi très régulièrement.

3.1.3 Chimiothérapie métastatique

Elle intervient en cas de métastase : dans ce cas le cancer est « disséminé » et il ne se limite plus à un seul organe. Dans ce cas on ne peut pas définir par avance la durée du traitement : elle dépendra de la tolérance du patient et de l'efficacité du traitement mis en place.

Pendant cette période, le patient est régulièrement vu par le cancérologue qui évaluera l'efficacité du traitement par l'examen clinique et la comparaison des examens radiologiques complémentaires qui permettent de voir l'évolution des métastases. On peut également envisager plusieurs types de chimiothérapies successives en fonction des résultats, on parle alors de ligne de chimiothérapie.

3.2 En termes d'hospitalisation

3.2.1 Hospitalisation traditionnelle

Elle dure quelques jours et est mise en place lorsqu'une surveillance particulière est nécessaire : par exemple une hyperhydratation lors de chimiothérapies à base de Cisplatine. Elle s'effectue dans un service de soins conventionnel équipé du matériel permettant la prise en charge de complications immédiates liées à la lourdeur des protocoles.

3.2.2 Hospitalisation de jour

Elle dure quelques heures et permet au patient de rentrer chez lui le soir et de garder une vie de famille normale.

Elle peut s'étaler sur plusieurs jours, mais nécessite l'administration du médicament sur une durée de quelques heures dans la journée, permettant un retour à domicile tous les jours après chaque traitement quotidien. Le patient peut avoir à venir plusieurs jours de suite.

3.2.3 Hospitalisation à domicile

Ce type de chimiothérapie est possible et permet un confort de vie non négligeable pour le patient. Cependant elle nécessite le passage quotidien d'une infirmière. Il est nécessaire de plus d'établir un contact avec le médecin traitant qui doit être au courant des traitements délivrés et impose la possibilité d'un contact téléphonique permanent avec l'établissement prescripteur.

4 Formes et voies d'administration

La majorité des anticancéreux est administrée par voie intraveineuse, bien que l'on voit se développer de plus en plus d'anticancéreux utilisables per os, cependant leur nombre est pour l'instant restreint et cette voie d'administration est très minoritaire. Les anticancéreux administrés par voie intraveineuse sont agressifs vis à vis de l'endothélium vasculaire : pour préserver le capital veineux, il convient donc d'éviter les injections intraveineuses directes et de leur préférer des injections intra tubulaires (dans la tubulure de perfusion).

4.1 L'abord veineux périphérique

L'abord vasculaire est réalisé grâce à un cathéter, ce dispositif doit être parfaitement maintenu : ce sont des ailettes qui assurent le maintien. Tout œdème ou réaction anormale telle que rougeur ou allergie entraîne l'arrêt immédiat de l'injection afin d'éviter les conséquences graves d'une éventuelle extravasation.

La zone d'injection est en pratique limitée aux avant-bras, sachant que les veines situées à proximité des tendons, nerfs et veines sont à éviter. Les veines du pli du coude et du dos de la main sont à proscrire. Par ailleurs, aucune injection ne doit être faite en amont d'un prélèvement sanguin, ceci en raison des risques de porosité de la veine. Avant chaque injection, 5 à 20 ml de solution de perfusion sont injectés, puis une petite quantité de sang est aspirée : ainsi on vérifie le bon positionnement du dispositif.

Après injection, 10 à 50 ml de solution de perfusion sont perfusés afin d'entraîner l'anticancéreux dans le torrent circulatoire : ce « rinçage » de la veine a pour but de protéger l'endothélium vasculaire.

4.2 L'abord veineux central

Lors d'une perfusion de longue durée, l'abord veineux périphérique expose l'endothélium vasculaire à l'anticancéreux pendant trop longtemps, de plus la zone d'injection étant limitée aux avant-bras, le nombre de sites de perfusion est rapidement limité. Pour administrer des anticancéreux au long cours, il convient donc d'utiliser un abord veineux central pour économiser le capital veineux.

Ces abords veineux centraux doivent être posés par un chirurgien ou un médecin entraîné dans des conditions rigoureuses d'asepsie et exigent une technicité particulière en raison des risques de complications hémorragiques, infectieuses et thromboemboliques.

Les localisations de ces dispositifs sont :

- sous-clavière : localisation la plus courante :

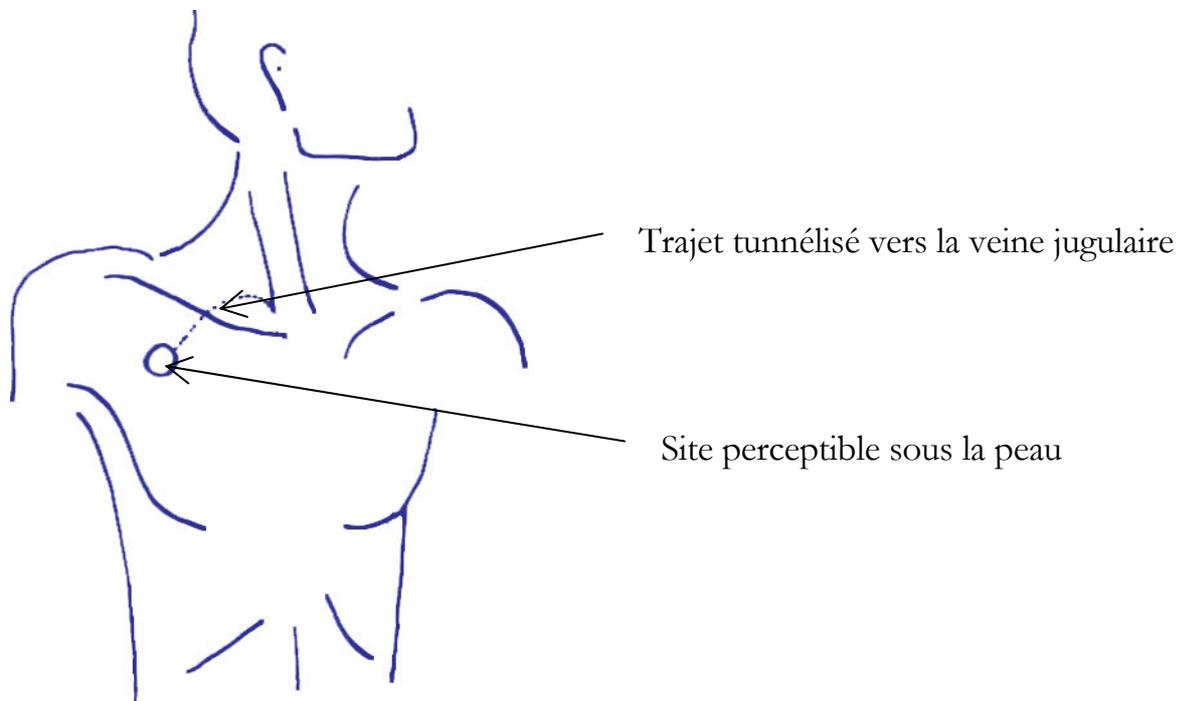


Figure 1: Localisation sous-clavière d'un site implantable

- jugulaire interne : la moins dangereuse mais techniquement plus difficile et augmentant la fréquence des complications infectieuses
- axillaire : peu utilisée, c'est une alternative en cas de troubles de l'hémostase, la technique est difficile
- fémorale : bien que le geste technique soit aisé, cette voie est peu répandue car le cathéter a alors un long trajet à parcourir dans la veine cave inférieure et le risque thrombotique est de fait augmenté.

4.2.1 Différents systèmes d'administration

4.2.1.1 Cathéters long extériorisés

Les cathéters longs extériorisés sont en polyéthylène, silicone, ou polyuréthane : ces matériaux sont inertes vis-à-vis des tissus. Ce type d'abord central est mis en place dans un gros tronc veineux ou artériel sous anesthésie générale ou locale. La pose de ces cathéters majore le risque infectieux. Pour limiter ce risque, les cathéters peuvent être tunnélisés sous la peau : ainsi le point de ponction cutanée se trouve à distance du point de pénétration vasculaire.

4.2.1.2 Chambres à cathéter implantable

Appelés aussi « sites implantables », ce sont des dispositifs implantés sous la peau qui permettent des injections intraveineuses répétées par simple injection sous cutanée. Un site implantable est composé de deux parties : un réservoir (« chambre ») et un cathéter.

Le réservoir se trouve directement sous la peau, il est généralement en acier inoxydable, en titane ou encore en silicone, polyuréthane ou résine. La chambre comporte des dispositifs de fixation et sa partie supérieure présente un septum épais pouvant être perforé à plusieurs reprises sans risque de fuite par des aiguilles dite « de Huber ».

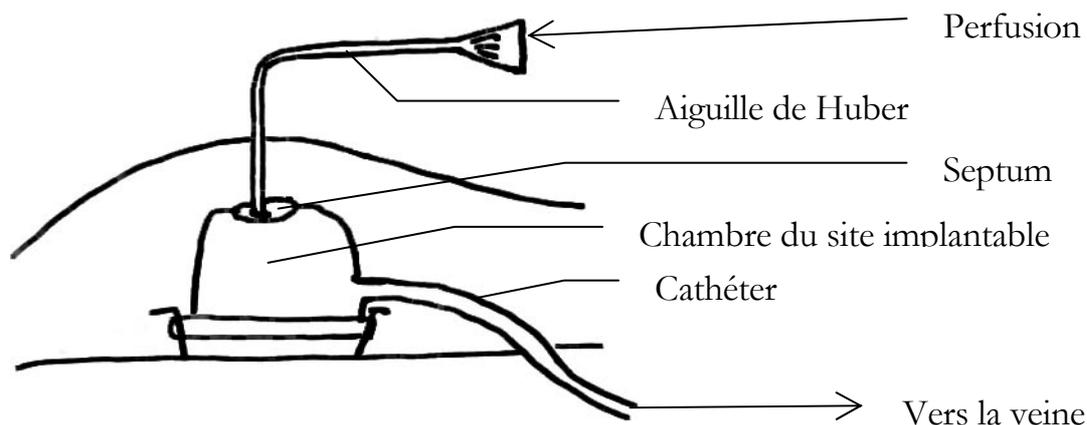


Figure 2: Chambre implantable

Le cathéter en polyuréthane ou en silicone relie le réservoir au site central. Généralement le cathéter est indépendant du réservoir pour en faciliter la pose ; pose qui est effectuée sous anesthésie locale ou générale au cours d'une intervention d'une trentaine de minutes.

Les modalités d'utilisation et d'entretien des chambres implantables sont détaillées en Annexe 10: Entretien et utilisation des sites implantables veineux, page 96.

4.2.2 Héparinisation et désobstruction des cathéters

4.2.2.1 Héparinisation

L'héparinisation des cathéters a pour but d'éviter qu'ils ne soient bouchés par un caillot sanguin. De l'héparine sodique est injectée dans la lumière du cathéter ou dans la chambre implantable ; après l'avoir rincée au NaCl 0,9% pour éviter une éventuelle précipitation des anticancéreux (surtout les anthracyclines).

Cette héparinisation doit être effectuées lors des manipulations suivantes :

- injection,
- perfusion,
- prélèvement sanguin,
- transfusion.

L'héparine utilisée ne doit pas être utilisée comme anticoagulant et les flacons destinés à l'héparinisation des cathéters portent la mention « ne pas injecter » ou « pour rinçage de cathéter central ».

4.2.2.2 Désobstruction

Si un cathéter se bouche, il est des gestes à ne jamais effectuer :

- tenter de désobstruer le cathéter sous pression : on a alors un risque de fissure, rupture ou encore migration du cathéter dans la circulation
- utiliser une seringue à très faible volume (type seringue à insuline) : en effet ces seringues permettent d'exercer sur le cathéter une forte pression, avec les risques évoqués ci-dessus.

5 Mécanisme d'action des principales classes d'anticancéreux

Les médicaments anticancéreux agissant par interaction avec l'ADN de la cellule tumorale. Cette interaction peut être directe (cas des alkylants) ou indirecte en perturbant des systèmes enzymatiques impliqués dans la transcription, la réplication ou la réparation de l'ADN dans la synthèse des nucléotides. Certains médicaments associent différents mécanismes d'action.

5.1 Alkylants et apparentés

Ce sont des dérivés organiques de synthèse qui possèdent le groupement $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$: ce dernier les rend très électrophiles et leur permet de faire des liaisons covalentes avec l'ADN. Ces médicaments sont généralement bifonctionnels, ce qui leur permet de former des ponts inter et intrabrinns. Ainsi, on inhibe la transcription et la réplication.

5.1.1 Moutardes azotées

Cyclophosphamide et ifosfamide (loin d'être les prototypes des moutardes) sont des prodrogues qui doivent être métabolisées (surtout au niveau hépatique par des cytochromes P450) avant de devenir actifs.

5.1.2 Organoplatines

Ce sont aussi des alkylants mais leur structure chimique comporte toujours du platine au degré d'oxydation II. Après hydrolyse non enzymatique de leurs groupes partants (2 chlores pour le cisplatine, 2 carboxylates pour carboplatine et oxaliplatine), on a

formation de diaquoplatines. Ces derniers permettent de former des ponts : principalement entre deux guanines ou entre une guanine et une adénine. Ces ponts peuvent être formés au sein d'un brin ou de deux brins différents.

L'hydrolyse du carboplatine aboutit au même diaquoplatine que celle du cisplatine. Cependant, le carboplatine est plus stable : ceci explique les différences toxicologiques et cinétiques entre les deux molécules.

En revanche, l'oxaliplatine donne du diaminocyclohexane : de fait, le spectre d'activité tumoral de ce dernier est différent de celui des autres organoplatines.

5.1.3 Nitrosourées

La fonction nitrosourée -NO-CO-NH- réagit par son groupe NO.

5.1.4 Inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases induisent des coupures provisoires au niveau de l'ADN qui permettent de maintenir la structure de l'ADN et d'éviter les surtensions lors des opérations de réplication et transcription. De même, elles interviennent dans la réparation. La topoisomérase II engendre une cassure double brin, tandis que la topoisomérase I engendre une cassure simple brin.

Ces enzymes agissent en plusieurs étapes notamment en formant un complexe enzyme - ADN : les inhibiteurs se lient à ce complexe et empêchent la religation. Ainsi, la cassure est rendue définitive.

Les anthracyclines et les anthraquinones ont une structure coplanaire qui leur permet de s'insérer au sein de la double hélice d'ADN, provoquant sa déformation et bloquant ainsi la transcription et la réplication. Aux fortes concentrations, ses dérivés provoquent la formation d'anions superoxydes qui vont interagir avec l'ADN. De plus ses dérivés inhibent la topoisomérase II.

5.1.5 Bléomycine

C'est un mélange de différents peptides de faible poids moléculaire. On la considère comme intercalant-scindant : elle provoque des cassures d'ADN simple et double brin.

5.2 Antimétabolites

Ils ont tous une analogie structurale avec les bases pyrimidiques ou puriques ou l'acide folique ; cette analogie explique leur activité inhibitrice vis-à-vis des systèmes enzymatiques impliqués dans la synthèse des nucléotides.

Les antipyrimidiques et les antipuriques sont des analogues des bases (ou d'un nucléoside) qui devront être transformés en nucléotides qui constituent leur forme active. Ces transformations mettent en jeu des enzymes servant habituellement à la synthèse des nucléotides physiologiques.

5.2.1 Antagonistes foliques

Ce sont le méthotrexate et le raltitrexed, ils inhibent deux enzymes différentes.

Le Méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR) de façon compétitive, or les folates doivent être tétrahydrogénés (réduits) pour être donneurs de groupement méthyl : ainsi, le déficit en folates engendré entraîne une inhibition de la synthèse des purines et de la thymidine.

Le raltitrexed inhibe la thymidilate synthétase (TS) de façon compétitive avec le THF, tétrahydrofolate qui est cofacteur de la TS.

Tout comme les folates cellulaires, le méthotrexate et le raltitrexed sont polyglutamés dans les cellules par la polyglutamate synthétase, ce qui augmente et prolonge leur action cytotoxique.

5.2.2 Antagonistes puriques

Les antipurines (6-mercaptopurine, fludarabine) entrent en compétition avec les nucléotides puriques physiologiques lors de la synthèse de l'ADN, de même ils peuvent être incorporés à l'ADN, stoppant la synthèse.

5.2.3 Antagonistes pyrimidiques

Le 5FU est une prodrogue, métabolisée en trois principales formes : 5FUTP, 5FdUTP et 5FdUMP qui vont pouvoir s'incorporer à l'ADN ou à l'ARN, empêchant ainsi la traduction et la protéosynthèse. Le mécanisme sera plus complètement détaillé plus loin (page 62, Partie C:2.2.2).

L'ara-C et la Gemcitabine vont, sous forme triphosphate inhiber les ADN polymérases.

5.3 Poisons du fuseau

Ce sont des médicaments qui interagissent avec la tubuline. La tubuline est une protéine cytoplasmique qui existe sous forme de dimères et sous forme de polymères. C'est la forme polymérisée de la tubuline qui permet la formation du fuseau mitotique. Les vinca-alcaloïdes inhibent la polymérisation de la tubuline et ainsi la division cellulaire. En revanche, les dérivés des taxanes stabilisent la forme polymérisée : ainsi on n'a plus d'équilibre entre la forme polymérisée et la forme dimérique. Là encore on a un effet antimitotique.

6 Effets secondaires liés aux chimiothérapies

6.1 Généralités

Les toxicités des chimiothérapies sont particulièrement bien connues et font l'objet des études de phase I qui permet de déterminer la toxicité dose-limitante et de définir la dose recommandée pour les phases II qui mesurent l'efficacité. Elles sont définies par des grades de toxicités croissantes répertoriées dans des échelles telles que celle de l'OMS et sont d'utilisation universelle et quotidienne.

Les anticancéreux ayant pour objectif de détruire les cellules cancéreuses à prolifération rapide ; c'est cette propriété qu'ont aussi certaines cellules saines qui est - pour partie - responsable des effets secondaires de ces médicaments. Les principaux tissus à renouvellement rapide sont le tissu hématopoïétique et le revêtement épithélial, essentiellement du tube digestif sur toute sa longueur, ce qui explique le fréquence des neutropénies, thrombopénies, anémies, mucites et diarrhées.

Certaines molécules ont de plus une toxicité propre indépendante de leur action au niveau du cycle cellulaire et exposeront de ce fait à d'autres effets secondaires.

6.2 Principales toxicités par organe

6.2.1 Toxicité digestive

6.2.1.1 Nausées, vomissements

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie sont liés au centre du vomissement de la formation réticulaire médullaire. Le centre du vomissement est anatomiquement proche du CTZ (Chemoreceptor trigger zone) de l'area postrema du quatrième ventricule. Le vomissement est induit après stimulation du centre du vomissement, soit par la CTZ, soit par les fibres afférentes du cortex cérébral, du tractus gastro-intestinal, cardiaques ou encore vestibulaires. Il se trouve que de nombreuses drogues, dont les anticancéreux, stimulent le CTZ. Nausées et vomissements sont les manifestations les plus fréquentes et les plus précoces de la toxicité des antinéoplasiques : on peut alors avoir d'autres troubles comme la déshydratation, les troubles hydro-électrolytiques, la fatigue ou encore la perte de poids.

Le vomissement différé est défini comme apparaissant ou persistant 24 heures ou plus après l'administration de la drogue. Ces nausées et vomissements peuvent durer 5 à 7 jours et causer des déséquilibres certains. La physiopathologie des vomissements retardés est encore mal connue⁷. Ils sont donc pris en charge par un

traitement antiémétique approprié, généralement à base de sétrons, parfois accompagnés de corticoïdes. Par ailleurs, des vomissements dits d'anticipation s'ajoutent à ceux évoqués plus haut, ils sont pris en charge par des anxiolytiques.

Potentiel émétogène	Médicaments	
Niveau 1 < 10% de vomissements	Bléomycine	Vinblastine
	Busulfan	Vincristine
	Chlorambucil per os	Vinorelbine
	Hydroxyurée	Fludarabine
	Méthotrexate < 50 mg/m ²	
Niveau 2 10-30%	Paclitaxel	5FU <1000 mg/m ²
	Mitomycine	Etoposide
	Méthotrexate 50-250 mg/m ²	Docétaxel
	Gemcitabine	
Niveau 3 30-60%	Mitoxantrone < 15 mg/m ²	Epirubicine < 90 mg/m ²
	Méthotrexate 250-1000 mg/m ²	Doxorubicine 20-60 mg/m ²
	Ifosfamide	Cyclophosphamide oral
	Idarubicine	Cyclophosphamide <750 mg/m ²
Niveau 4 60-90%	Carboplatine	Cytarabine > 1g/m ²
	Procarbazine per os	Cyclophosphamide 750-1500 mg/m ²
	Méthotrexate > 1000 mg/m ²	Cisplatine > 50 mg/m ²
	Doxorubicine > 60 mg/m ²	Carmustine < 250mg/m ²
Niveau 5 > 90%	Streptozocine	Cyclophosphamide >1500 mg/m ²
	Méchloréthamine	Cisplatine > 50 mg/m ²
	Dacarbazine	Carmustine > 250mg/m ²

Tableau 1: classification du potentiel émétogène des cytotoxiques.

6.2.1.2 Diarrhée

Comme nous l'avons vu, les anticancéreux ont pour cible les cellules à multiplication rapide : sachant que l'épithélium digestif répond à ces critères, on comprend aisément l'apparition de diarrhées.

Certains anticancéreux, comme le 5-FU et l'irinotécan que nous étudierons plus en détail dans le protocole Folfiri, provoquent aussi des diarrhées mais par un autre mécanisme. Notons dès à présent que l'association 5-FU + acide folinique potentialise cet effet secondaire.

6.2.1.3 Constipation

C'est l'expression au niveau digestif d'une toxicité neurologique se manifestant ici sur le système neurovégétatif intestinal (Vinca alcaloïdes et autres antitubulines dont taxanes).

6.2.2 Toxicités cutanéomuqueuses (incluant alopecies et phanères)

6.2.2.1 Alopecie

Totale ou partielle, l'alopecie est parfois rencontrée lors de certaines chimiothérapies. Bien que toujours réversible, elle a un impact psychologique fort qui peut entraver l'observance du traitement. La chute des cheveux commence généralement environ 10 jours après la chimiothérapie et l'effet maximal est obtenu au bout d'un à deux mois. Cependant, tous les anticancéreux ne sont pas aussi alopeciants.

Grade 0 : non alopeciants		
Chlorambucil	Oxaliplatine	Thioguanine
Cisplatine	Pentostatine	Thiotépa
Fotémustine	Rituximab	
Mercaptopurine	Streptozocine	
Grade 1 : peu alopeciants		
Altrétamine	Cladribine	Interféron
Busulfan	Chlorméthine	Lomustine
Carboplatine	Elliptinium	Mitomycine
Carmustine	Fluorouracile	Procarbazine
Hydroxyurée	Gemcitabine	Témozolomide
Grade 1-2 : peu à moyennement alopeciants		
Asparaginase	Melphalan	Raltitrexed
Bléomycine	Mitoxantrone	Dactinomycine
Grade 2 : moyennement alopeciants		
Amsacrine	Etoposide	Vincristine
Cytarabine	Irinotécan	Vinblastine
Dacarbazine	Méthotrexate	
Grade 2-3 : moyennement à très alopeciants		
Capécitabine	Ifosfamide	vinorelbine
Cyclophosphamide	Pirarubicine	
Idarabine	Topotécan	
Grade 3 : très alopeciants		
Daunorubicine	Doxorubicine	Paclitaxel
Docétaxel	Epirubicine	Docétaxel

Tableau 2: Risques d'alopecie et chimiothérapie

Après la chimiothérapie, les cheveux repoussent en quelques semaines à quelques mois. La texture et la couleur de ces derniers peuvent être changées. Pour prévenir

l'alopecie, un casque refrigerant peut être mis en place 5 à 10 minutes avant le debut de l'injection et maintenu deux heures après son arrêt. Les oreilles doivent alors être protégées par un pansement ou du coton.

Le froid généré par le casque va entraîner une vasoconstriction au niveau du cuir chevelu et ainsi empêcher la drogue de diffuser au niveau des follicules pileux.

Cependant le casque refrigerant est théoriquement contre indiqué dans les cas suivants :

- cancer pulmonaire à petites cellules
- métastases crâniennes
- tumeurs à doublement rapide comme les leucémies
- tumeurs cérébrales

Il semble que l'alopecie soit fonction de la dose, la voie et le schéma d'administration : la voie orale ou les perfusions hebdomadaires semblent moins toxiques. En revanche, les fortes doses, les associations et les schémas intermittents augmenteraient le risque.

6.2.2.2 Mucites

Ce sont des ulcérations muqueuses aphtoïdes dont on distingue 2 types chez les patients cancéreux :

- Mucites radio-induites qui sont dues à l'irradiation dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures,
- Mucites chimio-induites, généralement dues au 5FU ou au methotrexate.

Les formes les plus sévères sont très douloureuses et peuvent justifier à elles seules un traitement opiacé. Si l'on peut prévoir la mucite, il convient de la prévenir par la pratique de bains de bouche pluri-quotidiens à l'aide de Bicarbonate de sodium 14/1000. De façon à étendre la protection au niveau oesophagien, il est recommandé d'avaler le bicarbonate après le bain de bouche.

En cas de mucite résistante ou survenant malgré un traitement préventif, on donnera du Triflucan à raison de 50mg/j. en l'absence de contre-indication.

Une fois la mucite installée, les bains de bouche continuent avec les mêmes modalités mais on peut ajouter à la préparation de la xylocaïne 5%.

Toute mucite grave nécessite une hospitalisation : d'une part on doit traiter le malade par Triflucan IV, d'autre part le soulager avec des opiacés IV. Par ailleurs, il faut bien souvent une alimentation parentérale car – à cause de la mucite – le patient refuse de s'alimenter normalement du fait de la douleur engendrée.

6.2.2.3 Toxicités cutanés

- rash cutané et « lobster syndrom » (bléomycine)
- syndrome main pied des fluoropyrimidines en administration prolongée

6.2.3 Toxicité neurologique

Neuropathies périphériques par action sur la tubuline (vinca et taxanes) ou autre (cisplatine, oxaliplatine)

6.2.4 Troubles hématologiques

6.2.4.1 myelotoxicité

Cette toxicité, souvent aigue, est la plus fréquemment rencontrée lors d'un traitement anticancéreux. Le mécanisme en cause est la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation, tout en épargnant les cellules souches auto renouvelables : de fait, cette toxicité est réversible, dose dépendante et non cumulative. Cependant pour les nitroso-urées (carmustine, lomustine et fotémustine), la mitomycine C, le busulfan et le carboplatine, une toxicité cumulative, retardée et durable existe.

6.2.4.2 Anémie

On définit l'anémie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl chez la femme et 12g/dl chez la homme. Cependant un taux de 10g/dl est le plus souvent suffisant.

L'anémie apparaît progressivement, tardivement après plusieurs semaines de traitement. Elle est généralement bien tolérée. Notons cependant que des anémies hémolytiques peuvent survenir sous l'action de 2 anticancéreux :

- l'elliptinium engendre des anticorps anti-elliptinium
- la mitomycine C entraîne une micro angiopathie thrombotique après administration systémique, et une hémolyse intravasculaire apparaît à des doses cumulatives de 60mg/m².

Les sels de platine principalement peuvent entraîner une anémie du fait de leur toxicité renale, le traitement mis en place comprend alors de facteurs de croissance que nous détaillerons plus bas (8.2.2).

6.2.4.3 Leuconéutropénie, Lymphopénie

Elle représente la première manifestation de la myélosuppression. Le risque infectieux qui guette alors dès que les neutrophiles sont inférieurs à 1G/l est lui aussi prévenu par des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Parallèlement à la neutropénie, une immunosuppression peut survenir, elle est toutefois plus brève et moins sévère.

6.2.4.4 Thrombopénie

Elle apparaît pour des doses généralement plus élevées que pour les neutropénies, sauf en cas d'atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire. Le risque hémorragique devient important lorsque les plaquettes descendent en dessous de 30G/l : dans ce cas une transfusion de concentrés plaquettaires peut être mise en place.

7 Effets secondaires liés à la voie veineuse centrale

Les principales complications liées à la voie veineuse centrale sont :

7.1 Thrombose sur cathéter

Elle est suspectée devant un cathéter qui n'est pas parfaitement fonctionnel, avec un reflux médiocre ou en cas d'apparition de douleur / œdème / érythème au niveau cervical du côté de la voie veineuse centrale. L'échographie couplée au Doppler permet de diagnostiquer la thrombose et de préciser sa localisation et son extension. Le traitement repose sur la mise en place d'une anticoagulation efficace par HBPM. On peut discuter l'ablation de la voie veineuse centrale en fonction de l'extension de la thrombose, de l'évolution sous HBPM et du caractère plus ou moins fonctionnel du cathéter. Lors d'un épisode thrombotique sur cathéter et en cas de maintien ou de mise en place d'une nouvelle voie centrale après le traitement curatif, on pourra éventuellement prévenir la thrombose par la warfarine à dose non hypocoagulante de 1 mg/j.

7.2 Infection locale profonde

Infection de la loge d'insertion de la chambre implantable ou du trajet sous-cutané. Elle doit être évoquée devant une loge ou un trajet rouge, inflammatoire, douloureux. On doit retirer la voie centrale et traiter par antibiothérapie, soit ciblée contre le germe isolé, soit probabiliste en l'absence de documentation : on traitera alors par un antibiotique actif sur les staphylocoques méti-S.

7.3 Infection de la voie veineuse profonde

Elle doit être évoquée devant une fièvre isolée ou associée à des signes d'infection locale profonde ou superficielle. On retire systématiquement la voie veineuse centrale en cas de thrombophlébite septique, de signes de choc, d'infection locale profonde ou si elle n'est plus utile. Une antibiothérapie probabiliste comprenant au minimum une molécule dirigée contre les staphylocoques méti-S est mise en place immédiatement ; puis adaptée ensuite en fonction des germes identifiés. La voie veineuse centrale peut être conservée si le germe isolé est un staphylocoque

coagulase négative et si la situation clinique est stable. On retirera la voie veineuse centrale si un des germes suivants est isolé : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Bacillus sp.*, une mycobactérie, un bacille GRAM négatif multirésistant, une levure, ou en cas d'infection plurimicrobienne ou encore si les hémocultures restent positives à 48 heures ou deviennent à nouveau positives ou en cas d'aggravation de la situation clinique ⁹.

7.4 Extravasation

L'extravasation de cytostatiques peut survenir au niveau d'une perfusion périphérique, au niveau d'une chambre implantable par malposition de l'aiguille ou expulsion de l'aiguille de la chambre de perfusion, ou plus rarement au niveau d'un cathéter fissuré ou désinséré de la chambre. Les conséquences peuvent être graves et invalidantes. La prise en charge immédiate nécessite d'arrêter la perfusion et d'aspirer 5 à 10 mL de sang par le dispositif de perfusion pour retirer le plus de médicament cytotoxique possible. Par ailleurs on délimitera au crayon la zone cutanée concernée car une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire : en effet on note souvent une nécrose à distance de l'épisode aigu : on aura alors excisé des tissus nécrosés et parfois greffe cutanée.

Les médicaments entraînant une nécrose sévère sont les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine), la mitoxantrone, les alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine), l'actinomycine D et les sels de platine (cisplatine et carboplatine).

8 Médicaments non anticancéreux utilisés pour améliorer la toxicité des chimiothérapies ou soulager le patient.

On différenciera les antalgiques et analgésiques des autres médicaments associés : en effet la chimiothérapie n'est pas douloureuse en elle-même : les douleurs sont engendrées par la maladie et non par le traitement. Les autres médicaments sont

donnés dans le but d'améliorer le confort du malade, pour l'aider à supporter mieux son traitement et en limiter les effets secondaires.

Par ailleurs le casque réfrigérant ne sera pas traité car il n'est pas utilisé à domicile.

8.1 Les antalgiques et analgésiques

8.1.1 Origine de la douleur cancéreuse

La définition de la douleur proposée par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur me semble un point de départ utile :

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou possibles ou décrite comme si ces lésions existaient. La douleur est toujours subjective. Chaque individu apprend à quoi s'applique le terme en raison d'expériences liées à des blessures du début de la vie. C'est indiscutablement une sensation ressentie dans une ou des parties du corps, toujours désagréable, et qui, de ce fait, est une expérience émotionnelle.¹⁰ »

La douleur cancéreuse a été classée en se basant sur une série de syndromes douloureux et sur leurs mécanismes physiopathologiques^{11,12}. La première cause de douleur chez le cancéreux, et la plus fréquente, est l'extension de la tumeur (métastases osseuses, compressions nerveuses, atteinte des organes creux et péritonéaux...). Le second groupe de syndromes douloureux, moins fréquents, est associé au traitement du cancer : la douleur peut survenir après chirurgie ou au cours de la radiothérapie par exemple ou être secondaire à la toxicité d'une chimiothérapie (paresthésie, mucite...)

Les mécanismes physiologiques des syndromes douloureux d'origine cancéreuse sont mal connus. On pense qu'il se produit une série de modifications neuropharmacologiques et neuro-physiologiques dans les os, les tissus mous, les vaisseaux lymphatiques et sanguins, les nerfs et les viscères qui activeraient et sensibiliseraient des nocicepteurs et des mécanorecepteurs par l'intermédiaire de stimuli mécaniques (compression tumorale) ou chimiques (métastases osseuses). Il résulterait de ce mécanisme une douleur continue ou intermittente. Chez certains patients,

l'infiltration tumorale d'un nerf ou sa compression prolongée entraîne des lésions partielles des axones et des membranes nerveuses qui deviennent très sensibles aux stimuli mécaniques ou chimiques. Il en résulte une douleur superficielle de type brûlure (dysesthésie ou douleur par déafférentation) . Chez d'autres patients, la douleur peut être plus lancinante.

Par ailleurs, il nous faut aussi prendre en compte la dimension psychologique de la douleur cancéreuse : comme le rappelle l'OMS¹³, il existe des facteurs qui modifient la perception de la douleur par le malade :

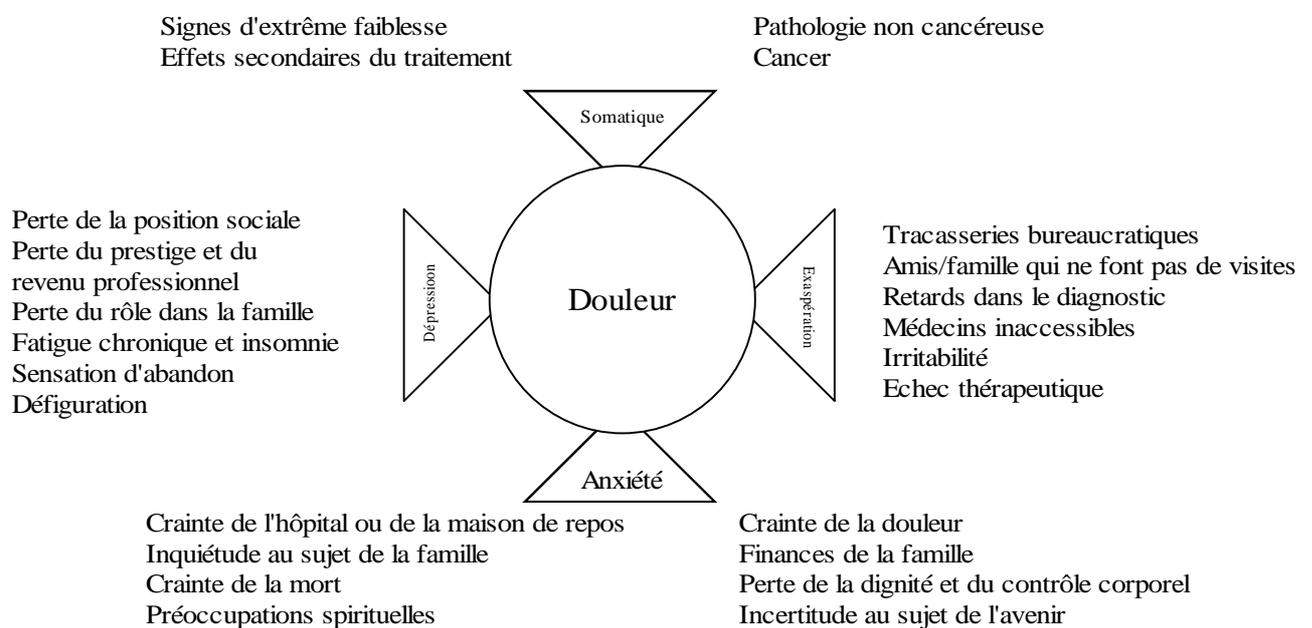


Figure 3: Facteurs qui modifient la perception de la douleur par le malade. D'après l'OMS

8.1.2 Médicaments utilisés en pratique

On utilise des médicaments à visée antalgique :

1 ^{er} pallier : non opioïdes	2 ^{ème} pallier : opioïdes faibles	3 ^{ème} pallier : opioïdes forts
Aspirine Paracétamol	Dihydrocodéine Codéine ± paracétamol ±	Buprénorphine Fentanyl

Naproxène	aspirine	Hydromorphone
Indoétacine	Dextropropoxyphène	Morphine
Ibuprofène, ketoprofène	±paracétamol ± aspirine	Nalbuphine
	Tramadol	Pethidine

Tableau 3: Antalgiques utilisés en cancérologie.

De plus, des médicaments adjuvants sont utilisés dans le traitement de la douleur cancéreuse :

Classe	Médicaments	Indication
Anticonvulsivants	Carbamazépine	Douleur par désafférentation
	Clonazépan	
	Phénytoïne	
Neuroleptiques	Chlorpromazine	A visée anxiolytique
	Halopéridol	Syndrome d'agitation confusionnel antiémétique
Anxiolytiques	Diazépan	Douleurs dues à un spasme musculaire
	Hydroxyzine	Anxiolytique Anhistaminbique H1 Antiémétique Potentialise l'effet antalgique de la morphine
Antidépresseurs	Amitriptyline Clomipromine	Traitement de la dépression Traitement antalgique des douleurs par désafférentation
Corticoïdes	Prednisolone	Analgésique adjuvant
	Dexaméthasone	Compression nerveuse Augmentation de la pression intracrânienne Compression médullaire

Tableau 4: Médicaments adjuvants utilisés dans le traitement de la douleur cancéreuse.

8.2 Traitements associés à la chimiothérapie

8.2.1 Antiémétiques

Comme nous l'avons vu précédemment (6.2.1.1), les anticancéreux sont souvent émétisants. De ce fait, les oncologues ont été amenés à définir des protocoles antiémétiques associés aux chimiothérapies, ces protocoles regroupent toutes les classes de médicaments pouvant être utilisées comme antiémétiques (Antihistaminiques, Anticholinergiques, Neuroleptiques, Antidopaminergiques, Corticostéroïdes, Antagonistes des récepteurs 5HT3 à la sérotonine).

Les anti-5HT3 bloquent par compétition la fixation de la sérotonine sur ses récepteurs et inhibent le déclenchement de la transmission des vomissements. Les neuroleptiques type phénothiazine, comme la chlorpromazine, et de la famille des benzamides comme le métoclopramide et l'alizapride inhibent la transmission dopaminergique au niveau de la CTZ ; à fortes doses, le métoclopramide agit en fait par blocage des récepteurs 5-HT3. Le mécanisme d'action des corticoïdes est mal connu, à la fois périphérique et central. Les benzodiazépines sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques. Les sétrons ont pour principaux effets secondaires une constipation passagère mais gênante dans 5 à 10% des cas et des céphalées dans 10 à 18% des cas¹⁴.

Le tableau suivant regroupe les différents traitements utilisés, ainsi que leurs posologie courante :

Tableau 5: principaux antiémétiques utilisés en chimiothérapie.

Classe thérapeutique	DCI	Utilisation pratique chez l'adulte
Anti 5HT3 ou Sétrons	Ondansétron	<ul style="list-style-type: none">- Prévention et traitement aigu : 8mg per os ou 16 mg en suppo dans les chimiothérapies moyennement émétisantes ou 8 mg en IV lente 30 min avant la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante- Prévention des N/V retardés : 8mg/12h per os ou 16mg/j en suppo sur une durée moyenne de 2-3 jours , voire 5.

Classe thérapeutique	DCI	Utilisation pratique chez l'adulte
	Granisétron	- Prévention et traitement aigu : 1mg per os 1h avant à renouveler 12h après si besoin, ou 2mg per os 1 h avant, ou 3mg en IV 30 min avant
	Tropisétron	- Prévention et traitement aigu : 1mg per os 1h avant ou 30 min avant - Prévention et traitement des N/V retardés : 5mg per os pendant 2 à 5j
	Dolasétron	- Prévention en aigu : 200mg per os 1 h avant ou 100mg IV 30 min avant
Benzamides	Métoclopramide	- Prévention : 2 à 10 mg/kg/j en IV - Prévention et traitement des N/V retardés : 0.5mg/kg/j en 4 fois per os ou suppo
	Alizapride	- Prévention en IV : 2 à 5 mg/kg/j - Prévention et traitement des N/V retardés : 100 à 200 mg/j per os
Benzodiazépines	Lorazépam	- Prévention des N/V anticipés
	Alporzolam	Prévention des N/V anticipés
	Clorazépam	Prévention et traitement aigu : 20 à 50mg/j en IV
Butyrophénones	Dompéridone	Prévention et traitement des N/V retardés : 30 à 60mg/j per os
	Halopéridol	Traitement des N/V retardés : 15mg/j per os
Corticoïdes	Méthylprednisolone	- Prévention et traitement aigu : 60 à 120mg/j en IV - Prévention et traitement des N/V retardés : 32 à 48mg per os pendant 2 à 5 jours
	Prednisolone	Prévention et traitement aigu : 1mg/kg/j pendant 2 à 5 jours
	Dexaméthasone	- Prévention et traitement aigu : 20mg/j en IV - Prévention et traitement des N/V retardés : 8 à 16 mg en IM pendant 2 à 5 jours
Phénothiazines	Métoclopramide	- Prévention et traitement aigu : 30 à 50 mg/j en IV ou IM - Prévention et traitement des N/V retardés : 15 à 30 mg/j per os ou suppo
	Chlorpromazine	- Prévention et traitement aigu : 12,5 à 50 mg /j en IV - Prévention et traitement des N/V retardés : 15 à 50 mg/j per os

L'arbre décisionnel suivant permet de mettre en place un traitement approprié :

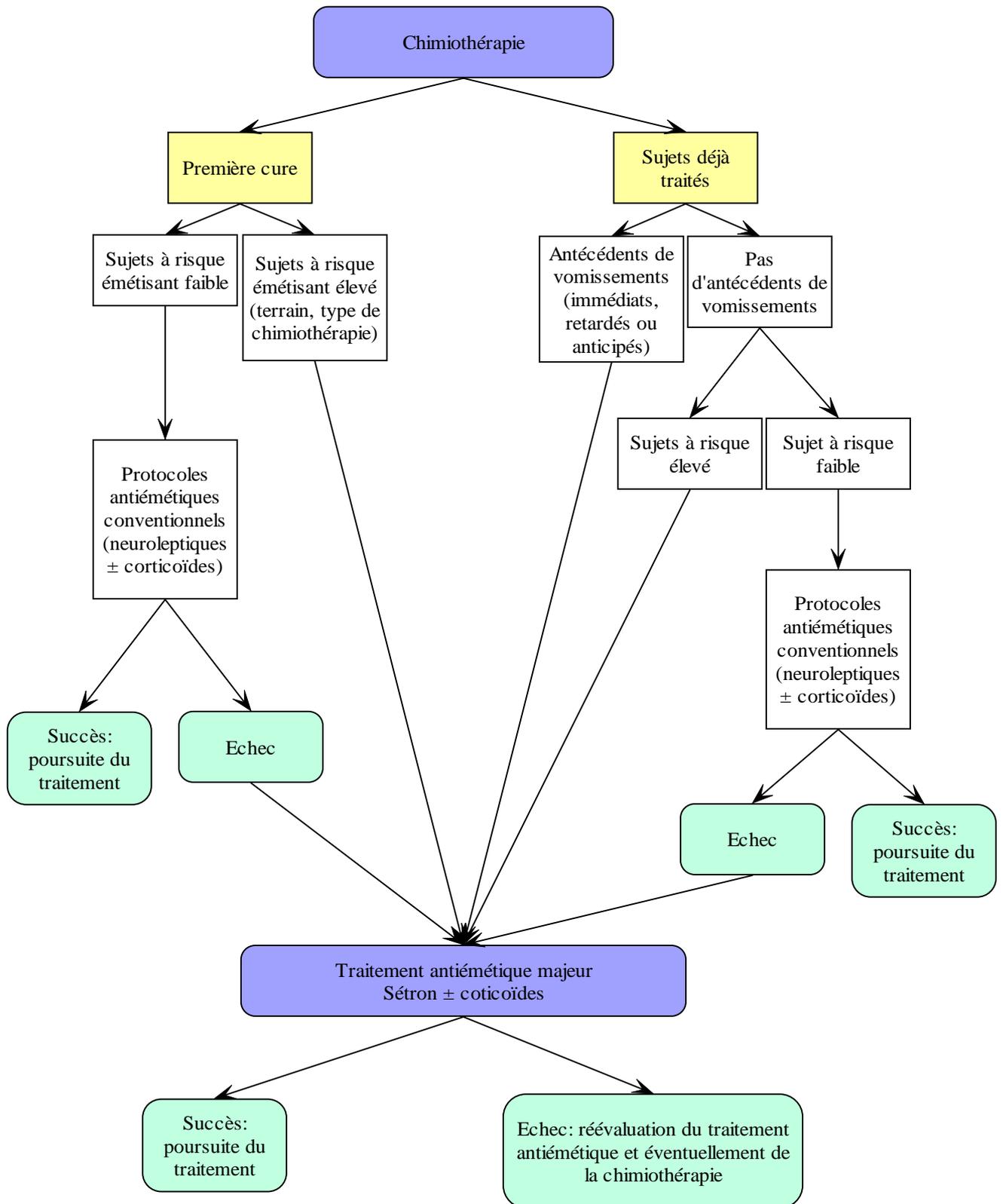


Figure 4: Critères de choix d'un traitement antiémétique: arbre décisionnel

8.2.2 Facteurs de croissance hématopoïétiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les anticancéreux ont une toxicité hématologique. Cette toxicité se manifeste essentiellement par :

- neutropénie
- thrombopénie
- anémie

8.2.2.1 L'hématopoïèse

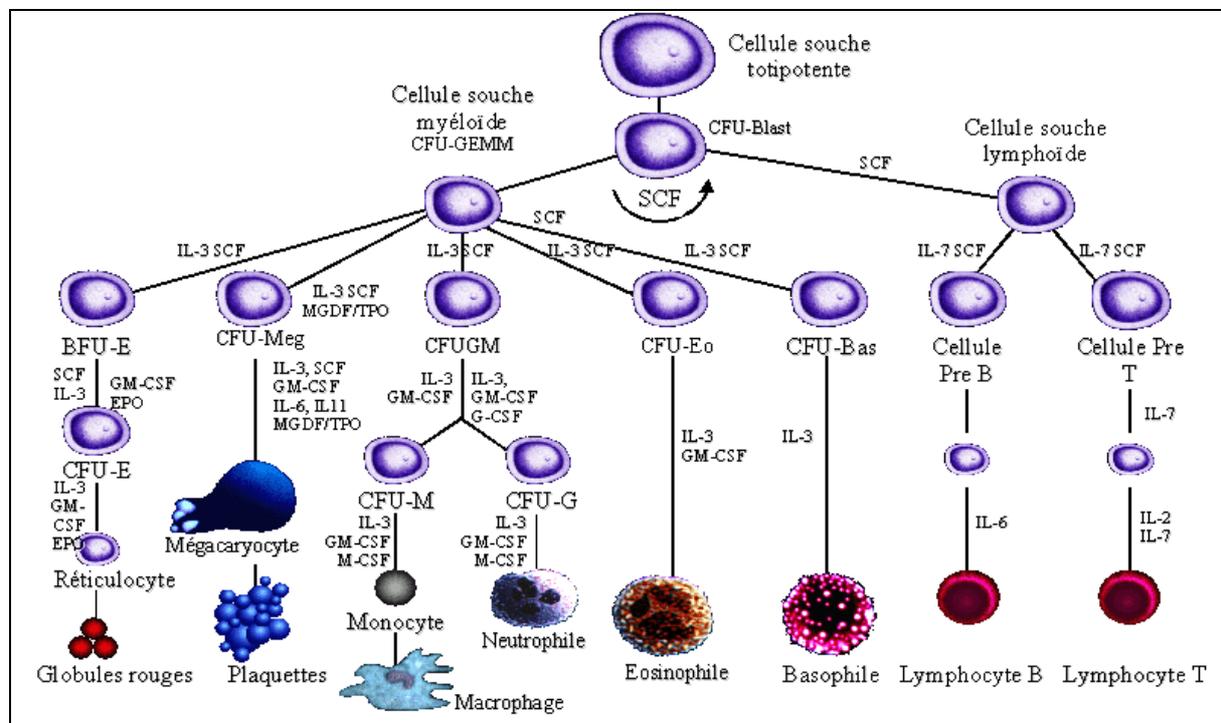


Figure 5: Représentation schématique des différentes étapes de l'hématopoïèse.

8.2.2.2 Les facteurs de croissance myéloïdes humains

Les quatre facteurs de croissance myéloïdes humains sont :

- GM-CSF, il agit sur les trois lignées : N, M et Eo
- G-CSF qui n'agit que sur la lignée N
- M-CSF qui n'agit que sur la lignée M
- EPO n'agissant que sur la lignée E

8.2.2.3 Le risque neutropénique

La lignée blanche est la plus touchée par la chimiothérapie. En cas de neutropénie, on se trouve face à un risque double : infectieux et thérapeutique. Le risque infectieux est facilement compréhensible, on fixe généralement le risque à partir d'un taux de PN inférieur à 500/mm³.

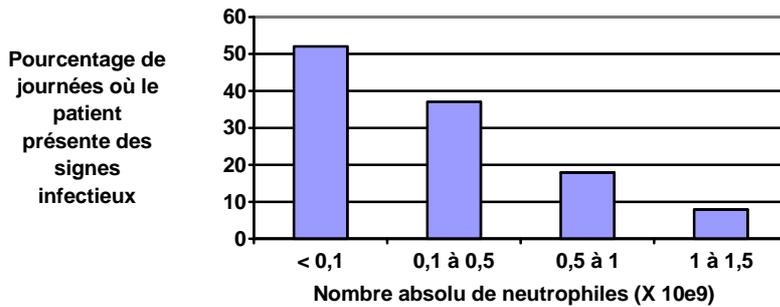


Figure 6: Relation entre le nombre de neutrophiles et le risque infectieux¹⁵

Le second risque encouru est thérapeutique : la neutropénie impose un délai de récupération entre deux cures de chimiothérapie et ce délai peut entraîner une modification du schéma thérapeutique prévu : on peut être contraint d'augmenter l'espace entre les cures et de diminuer les doses.

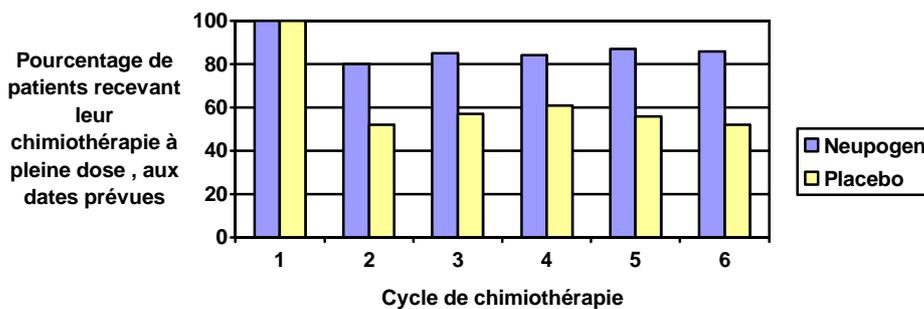


Figure 7: Pourcentage de patients recevant leur chimiothérapie à pleines doses aux dates prévues, dans l'essai européen randomisé Neupogen contre placebo^{16,17}

8.2.2.3.1 Le G-CSF

Spécialité	Neupogen [®] (Filgrastim)	Granocyte [®] (Lenograstim)
Conservation	2-8° Ne pas congeler 7 jours à température ambiante	Température ambiante Ne pas congeler
Mode d'administration	SC IV en perfusion de 30 min dans du G5%	SC IV en perfusion de 30 min dans du NaCl 0.9%
Effets indésirables	Douleurs osseuses Myalgies Réactions au point d'injection en SC	
Posologie	5 à 10 µg/kg/jour	150µg/m ² /jour

Tableau 6: Caractéristiques du G-CSF

8.2.2.3.2 Le GM-CSF

Spécialité	Leucomax [®] (Molgramostim)	Neulasta [®] (Pegfilgrastim)
Conservation	2 à 8° - Ne pas congeler	
Mode d'administration	SC - IV	
Effets indésirables	Douleurs osseuses Myalgies Réactions au point d'injection en SC Fièvres, rashes, hypotension artérielle Hypersensibilité retardée	
Posologie usuelle	5 à 10 µg/kg/jour	Une dose de 6 mg à chaque cycle de chimiothérapie

Tableau 7: Caractéristiques du GM-CSF

8.2.2.3.3 Effets de ces facteurs de croissance hématopoïétiques

Les FCH vont entraîner les effets biologiques suivants :

- prolifération des précurseurs des neutrophiles
- différenciation des précurseurs tardifs de la lignée neutrophile
- augmentation du nombre de neutrophiles disponibles
- accélération de la maturation intra médullaire des neutrophiles : à l'état physiologique, cette maturation prend environ 5 à 6 jours ; on réduit la maturation à 1 journée après traitement par FCH.
- Diminution de la durée de la neutropénie.

8.2.2.3.4 Utilisation en pratique des facteurs de croissance hématopoïétiques

L'AMM de ces médicaments précise qu'ils peuvent être utilisés pour toute cure de chimiothérapie. Cependant, ces molécules sont onéreuses et ne sont donc pas administrées systématiquement. Les critères de choix sont les suivants :

- la durée de la neutropénie
- les besoins en antibiotiques
- la durée de la fièvre
- le nombre de jours d'hospitalisation
- l'incidence des modifications de doses de chimiothérapie
- les conséquences économiques de l'utilisation des FCH.

8.2.2.4 L'anémie sous chimiothérapie

Environ la moitié des patients traités en oncologie présentent une anémie. Les causes les plus fréquentes de l'anémie imposant une transfusion sont :

- l'anémie chronique inflammatoire liée au cancer
- l'infiltration de la moelle
- la toxicité des anticancéreux

Les symptômes de l'anémie, tels que la fatigue, peuvent avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie.

8.2.2.5 Cancer et EPO

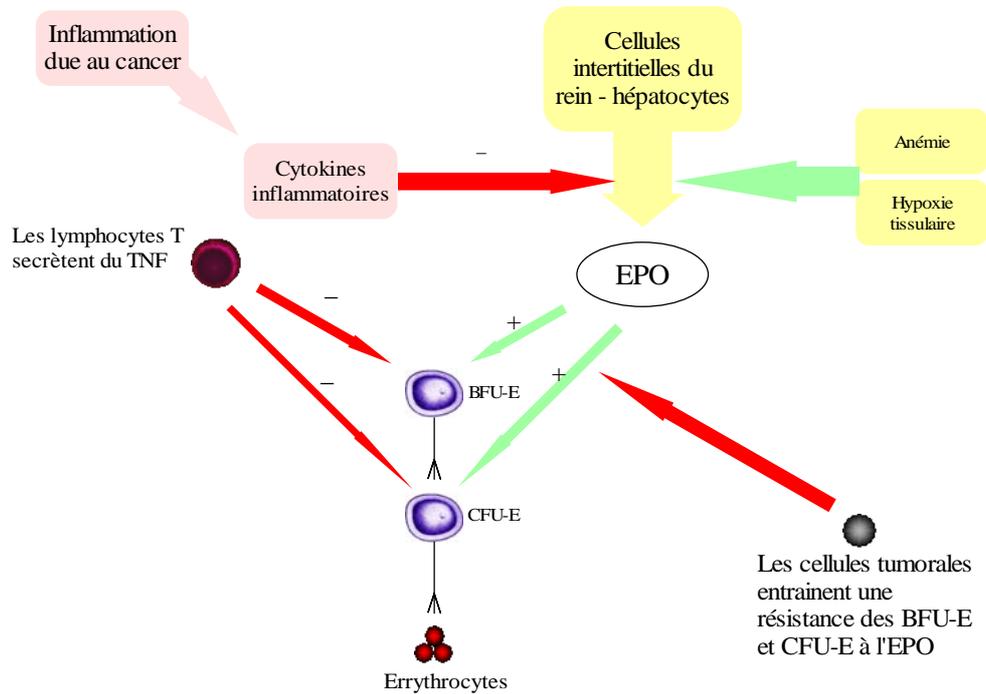


Figure 8: Cancer et EPO.

8.2.2.6 L'EPO

L'utilisation de l'EPO est autorisée par l'AMM aux conditions suivantes : elle doit être administrée en début de chimiothérapie si le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl, à la dose initiale de 450 UI/kg/semaine, jusqu'à 3 semaines après l'arrêt des cures. L'adaptation posologique suivante est possible :

- si la réponse est majeure (augmentation du taux d'hémoglobine > 2g/dl), la posologie est diminuée de moitié,
- si le taux d'hémoglobine atteint 14g/dl, il faut arrêter le traitement et ne le reprendre à demi dose qu'à partir de 12g/dl.

Spécialités	Eporex[®] (epoetin alpha)	Neorecormon[®] (epoetin beta)
Conservation	2 à 8° Température ambiante pendant 5 jours	
Effets secondaires	Bonne tolérance : Hypertension artérielle (5%) Céphalées (4%)	
Indications	Prévention et traitement de l'anémie induite	
Posologie	Une injection de 10000UI trois fois par semaine pendant 3 à 4 semaines	

Tableau 8: Caractéristiques de l'EPO

On doit aussi noter une nouvelle spécialité : l'**Aranesp[®]** (*darbepoetin alfa*) qui diffère un peu des autres r-HuEPO : en effet, sa structure comporte 5 chaînes N-glycosylées contre 3 pour les autres. Cette particularité chimique permet à la molécule de porter 22 résidus d'acide sialique, or plus la molécule contient d'acide sialique, plus son activité in vivo est grande et plus sa demi-vie d'élimination est prolongée. Les résultats de l'efficacité comparée in vivo de la darbepoetin alpha versus la r-HuEPO (contrôle en mesurant l'hématocrite chez des souris CD recevant une dose équimolaire (2,5µg/kg en masse peptidique) par injection intra péritonéale 3 fois par semaine pendant 42 jours) sont présentés dans le tableau suivant :

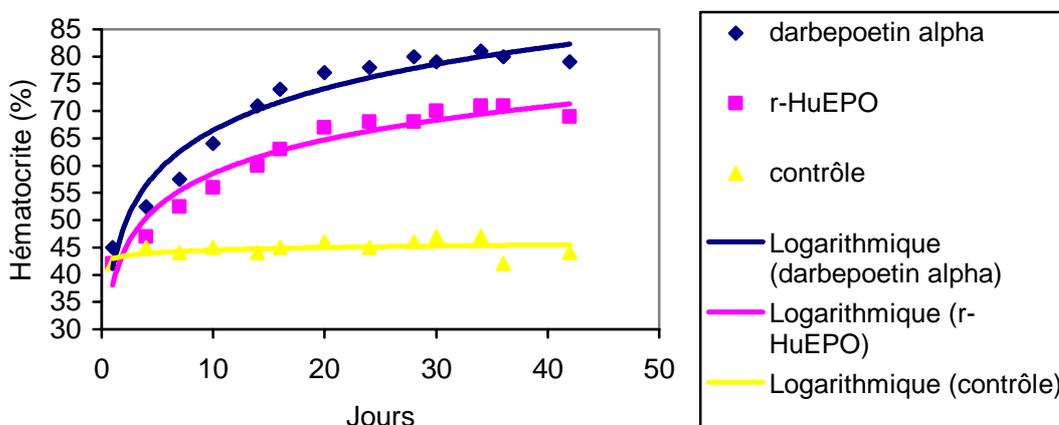


Figure 9: Efficacité comparée de la darbepoetin alfa versus la r-HuEPO. D'après Egrie et Browne¹⁸.

L'étude de Egrie et Browne conclue que la darbopoetin alpha apporte les avantages suivants par rapport aux autres r-HuEPO :

- augmentation plus rapide de l'hématocrite
- plateau élevé d'hématocrite
- demi-vie plasmatique plus longue (de l'ordre de 40 heures)

De ce fait l'**Aranesp**[®] permet une seule injection par semaine, contre trois pour ses concurrents. Cet avantage est un gros plus en terme de qualité de vie pour le patient.

Schéma d'administration de l'**Aranesp**[®] proposé par le laboratoire (Amgen) :

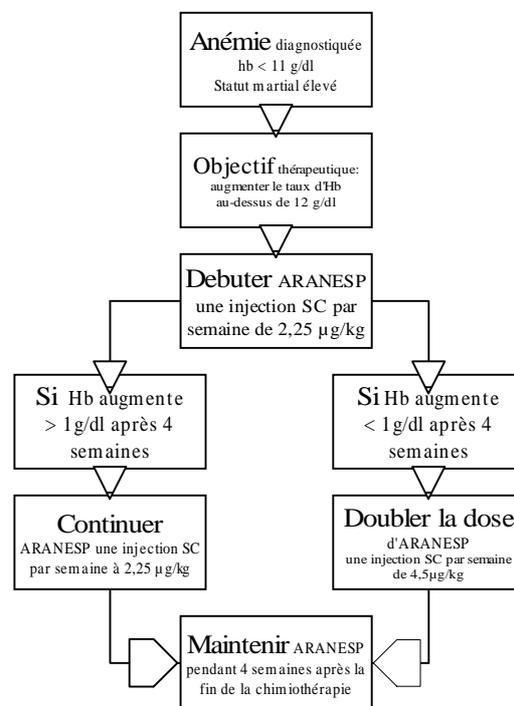


Figure 10: Schéma d'administration de l'ARANESP, d'après la brochure AMGEN

9 Suivi et évaluation

Chez le patient cancéreux, deux paramètres fondamentaux doivent être évalués pendant le traitement : efficacité et tolérance. L'efficacité est mesurée selon des critères codifiés par l'OMS, tandis que la tolérance est évaluée au travers de la toxicité. Ces deux paramètres sont évalués avant chaque cure.

9.1 Evaluation de l'efficacité

L'efficacité du traitement est définie par l'obtention d'une réponse objective sur une ou plusieurs cibles tumorales. Ces deux termes sont définis comme suit :

- Cible tumorale : lésion accessible à l'examen clinique ou à l'imagerie médicale et mesurable, ainsi que tout symptôme objectivement quantifiable (NFS, fréquence de recours aux antalgiques...)
- Réponse objective : elle comprend les réponses complètes (disparition des cibles tumorales) physiques et histologiques et les réponses partielles correspondant à une réponse d'au moins 50%.

L'absence d'efficacité se traduit par une progression d'une ou plusieurs cibles d'au moins 25%. Notons que si l'on a plusieurs cibles ayant des réponses discordantes, on devra considérer qu'il y a progression de la maladie.

Les cibles qui ne répondent ni aux critères de réponse (diminution d'au moins 50%), ni aux critères de progression (augmentation d'au moins 25%) sont dites stables. Ces deux limites sont définies par l'OMS, mais certains praticiens parlent de réponse mineure pour une régression comprise entre 25 et 50%.

Généralement, l'efficacité du traitement est évaluée à l'issue de la 3^{ème} cure par l'examen clinique et les mêmes examens radiologiques que ceux effectués avant la mise en place du traitement.

En cas de réponse objective, le traitement est reconduit. De même, si le patient présente des métastases, une chimiothérapie efficace est maintenue jusqu'à progression sans limite dans le temps.

Une progression de la maladie impose une modification du traitement : généralement le protocole est remplacé par un autre. On parle alors de « ligne de chimiothérapie » : la 1^{ère} ligne correspond à la 1^{ère} tentative de traitement ; la 2nde au traitement mis en place après échec du premier. On ne va pas au delà d'une 3^{ème} ligne.

9.2 Evaluation de la tolérance

L'absence de traitements sélectifs des cellules malignes rend inévitables les effets secondaires de la chimiothérapie, on distingue schématiquement trois types de toxicités :

- Effets indésirables réversibles et dose-dépendants (par exemple diarrhée sous 5FU) : dans ce cas la posologie est diminuée à la cure suivante. Gardons toutefois à l'esprit le risque d'inefficacité par sous dosage.
- Effets indésirables irréversibles (ou très lentement) : bien souvent, il s'agit d'une toxicité cumulative et le médicament est définitivement proscrit.
- Effet indésirable imprévisible, non dose-dépendant et potentiellement létal (spasme coronarien sous 5FU) : le médicament est définitivement proscrit.

Partie B: Chimiothérapie à domicile : généralités

1 Analyse scientométrique

Une analyse scientométrique a pour but l'obtention d'une appréciation quantitative de l'importance de la littérature scientifique sur un sujet donné, à un moment donné. Une telle analyse permet à mon sens de constater l'intérêt que porte la communauté scientifique sur un sujet donné. Pour faire cette analyse, j'ai choisi d'utiliser PubMed¹⁹ et d'y rechercher les mots clés suivants, tirés de l'index medicus (catalogue MESH) :

- Chemotherapy, Adjuvant
- Home Care Services
- Home Care Services, Hospital based.

La recherche porte sur chacun de ses mots clés et sur la période 1991-2002. Ces mots clés sont ensuite associés en un critère de recherche (opérateur AND). Les résultats sont les suivants :

Année	Chemotherapy, adjuvant	Home care services	Home care services, hospital based	Chemotherapy, adjuvant + Home care services	Chemotherapy, adjuvant + Home care services, hospital based
1991	169	968	0	0	0
1992	626	903	1	0	0
1993	749	926	1	1	0
1994	829	949	44	0	0
1995	816	970	73	2	2
1996	945	1086	61	1	0
1997	967	1188	80	0	0
1998	970	1230	96	0	0
1999	822	1117	73	0	0
2000	1034	1025	82	2	0

Année	Chemotherapy, adjuvant	Home care services	Home care services, hospital based	Chemotherapy, adjuvant + Home care services	Chemotherapy, adjuvant + Home care services, hospital based
2001	1038	1046	90	1	0
2002	511	488	49	0	0

Tableau: Base de donnée PubMed. Mots clés choisis. "Mesh terms" PubMed

Ces résultats nous montrent que l'engouement pour l'hospitalisation à domicile (Home care services et Home care services, hospital based) est grandissant. En revanche nous voyons très bien que la chimiothérapie à domicile a une place quasi anecdotique dans la littérature scientifique. Cependant une prospection sur 4 ans montre une hausse significative de cet intérêt :

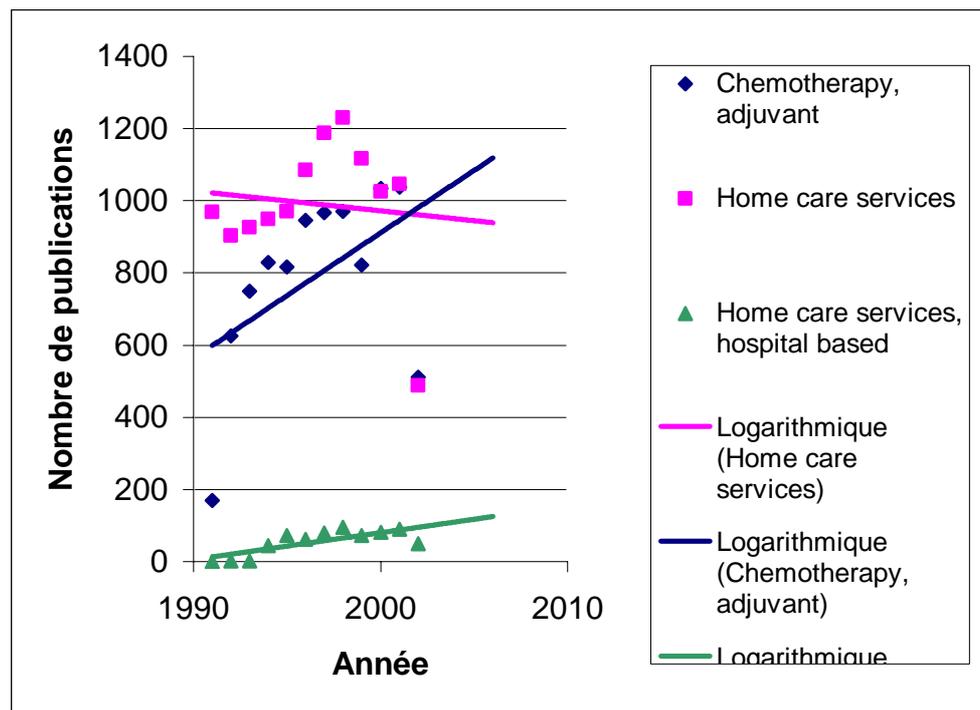


Tableau 9: Mots clés: Nombre de publications par année 1991-2002. Base de donnée PubMed.

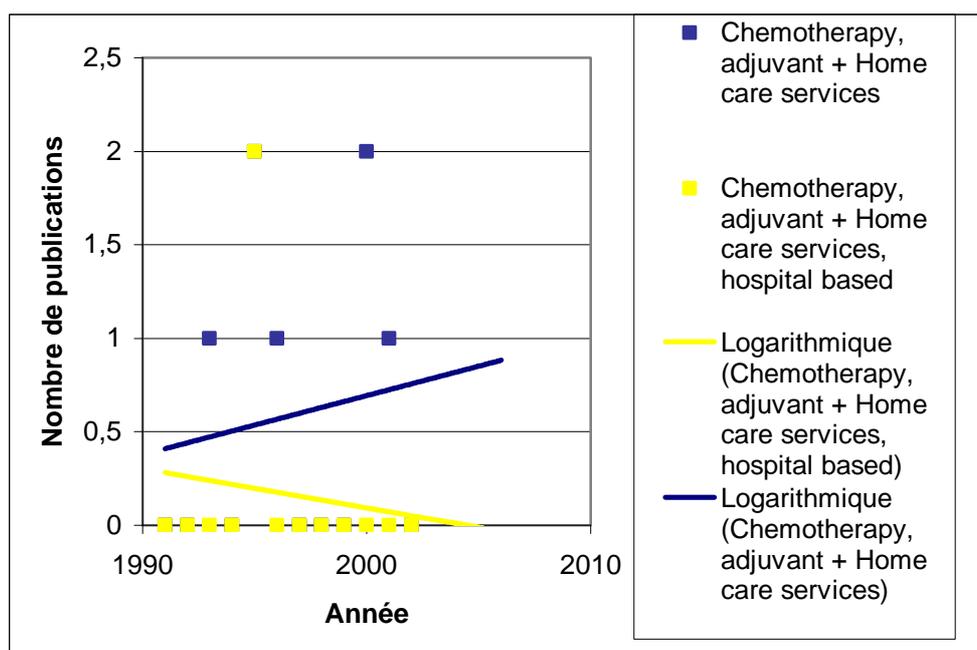


Tableau 10: Mots clés: opérateur « and ». Nombre de publications par année 1991-2002. Base de donnée PubMed.

2 Critères et recommandations pour la chimiothérapie à domicile

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) par son service des Recommandations Professionnelles à la demande de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) a publié en septembre 2003 (REF) un document²⁰ intitulé : « **Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie à domicile- Consensus formalisé de professionnels** ». L'objectif de ce travail était de rédiger des recommandations sur l'éligibilité des patients à recevoir une chimiothérapie anticancéreuse à domicile, pour son déroulement dans des conditions de sécurité et de qualité comparables à celle de l'hospitalisation conventionnelle. Seules les chimiothérapies délivrées dans le cadre de l'Hospitalisation à Domicile (HAD), d'un réseau de soins ou de l'exercice libéral sont abordés dans ce document, excluant ainsi les chimiothérapies délivrées dans des structures d'hospitalisation à temps partiel, type hôpital de jour, suivi d'un retour immédiat à domicile.

Ces recommandations de l'ANAES portent sur plusieurs aspects de la chimiothérapie à domicile :

- la typologie des chimiothérapies délivrées à domicile
- l'évaluation du patient dans le cadre d'un projet thérapeutique
- la mise en œuvre de la chimiothérapie à domicile et la surveillance post-chimiothérapie

Compte tenu de la rareté et de la faiblesse des preuves disponibles dans la littérature, certaines des recommandations élaborées par l'ANAES ont essentiellement valeur de propositions et de formalisation *a minima* pour la mise en œuvre, le suivi et l'analyse de ce type de prise en charge à domicile. Elles ont été établies sur la base d'accords professionnels.

2.1 Typologie des chimiothérapies anticancéreuses réalisables à domicile :

Les conditions suivantes doivent être satisfaites :

- Critères réglementaires et contextuels :
 - soit inscription du/des médicament(s) sur la liste de rétrocession
 - soit médicament(s) délivrable(s) par le pharmacien d'officine

Il est recommandé que le protocole soit extrait du thésaurus de l'établissement de santé où exerce le prescripteur.

- Critères liés à la manipulation des médicaments anticancéreux
 - soit existence d'une forme per os
 - soit protocole parentéral (hors sous-cutané) et acceptation par le patient de la pose d'un site implantable (Dispositif Intra-Veineux de Longue Durée DIVLD)

Dans ce cadre des administrations parentérales, hors voie sous-cutanée, plusieurs situations sont possibles :

- soit formes prêtes à l'emploi

- soit préparation centralisées
- soit préparation par une IDE habilitée

Il est par ailleurs rappelé que l'administration de la chimiothérapie doit être réalisée par une IDE habilitée.

- Critères liés à la toxicité des médicaments anticancéreux :

La prescription des médicaments anticancéreux doit être conforme à l'AMM tant dans son indication que dans ses modalités de prescription eu égard à la qualification du prescripteur. Le prescripteur qualifié doit s'assurer de la faisabilité à domicile (facteurs de risques liés au patient, aux modalités à domicile, environnement médical et paramédical) et délivrer au patient les informations concernant les effets secondaires.

Il est recommandé que la première cure soit délivrée en milieu hospitalier, là où exerce le prescripteur.

L'AMM ne précise pas la faisabilité de la délivrance des médicaments anticancéreux à domicile. L'ANAES émet des réserves quant à l'administration à domicile de certains de ces médicaments dont :

- Ifosfamide et Cyclophosphamide IV
- Irinotecan
- Paclitaxel
- Oxaliplatine
- Etoposide IV
- alemtuzumab, rituximab et trastuzumab

Pour ces molécules, le groupe de travail recommande que la première cure soit délivrée **systématiquement** dans l'établissement de santé du prescripteur.

Selon l'ANAES « *sous réserve de l'absence d'évènements indésirables graves de nature immédiate attendu, toute chimiothérapie anticancéreuse réalisée ou réalisable en hospitalisation à temps partiel peut être proposée au patient dans le cadre d'une prise en charge à domicile* »

2.2 Projet thérapeutique

Un certain nombre de conditions doivent être remplies avant de mettre en route une chimiothérapie à domicile :

- Elaboration d'un projet thérapeutique écrit.
- Préférence et consentement du patient.
- Compréhension de sa maladie par le patient.
- Compétence minimale du patient et de son entourage.
- Acceptation par le médecin généraliste des conditions de sa participation à la prise en charge.
- Acceptation par l'HAD, le réseau de soins ou l'infirmière libérale des conditions de sa participation à la prise en charge.
- Acceptation par l'ensemble des autres intervenants (pharmacien, assistante sociale, psychologue...) des conditions de leur participation à la prise en charge.
- Sécurité du domicile pour le patient et son entourage.
- Sécurité en terme d'accès aux soins et de procédure d'alerte et d'urgences.

L'ANAES précise de plus que: « ...*les critères médicaux, tels que gravité, sévérité ou évolutivité de la maladie, typologie tumorale, état de déshydratation ou de dénutrition ne sont pas des critères opposables ou de nature à exclure la réalisation à domicile d'une chimiothérapie anticancéreuse* ».

2.3 Mise en œuvre de chimiothérapie anticancéreuse et surveillance post-chimiothérapie

Le projet thérapeutique étant accepté, la chimiothérapie est mise en œuvre.

La poursuite à domicile du traitement doit être régulièrement réévaluée, les principaux points à prendre en compte sont :

- L'absence d'accord du médecin généraliste ;
- La survenue de complications liées à la voie d'administration ;

- La survenue d'une toxicité ou complication ;
- La modification des critères d'éligibilités ci-dessus mentionnés ;
- Les difficultés de l'équipe soignante à assurer la prise en charge.

« Il est recommandé que les modalités assurant le retour à l'hôpital en cas d'urgence et la fluidité du changement de prise en charge soient prévues dès l'élaboration du projet thérapeutique ».

Partie C: Le CRG et la chimiothérapie à domicile

1 Mise en place de la chimiothérapie à domicile au Centre René Gauducheau

1.1 Historique

Les premières chimiothérapies mises en place à domicile par les soignants du centre R Gauducheau remontent à 1995. Elles étaient alors peu nombreuses et n'intéressaient qu'un seul protocole à base de 5FU dans les cancers colorectaux, protocole habituellement délivré sur 5 jours en hôpital de jour.

Cette activité a depuis augmenté régulièrement, nécessitant la mise en place d'une organisation spécialisée dans ce type d'activité.

Les raisons principales ayant favorisé le développement des chimiothérapies à domicile sont de 2 ordres :

- optimiser l'utilisation des lits traditionnels et d'hôpital de jour pour réduire les délais d'attente d'hospitalisation
- se conformer aux directives ministérielles sur les alternatives à l'hospitalisation traditionnelle, dont nous avons parlé en introduction.

En 1999, un poste de cadre infirmier a été affecté à l'organisation de la chimiothérapie et aux soins de suite à domicile. Cette organisation a permis l'essor de cette activité, la multiplication des protocoles délivrés à domicile, en accord avec les autorités de tutelle, ce dont témoignent les chiffres du tableau ci-dessous.

	2000	2001	2002	2003
Chimio IV	74	186	165	221
Chimio orales	0	0	55	178
TOTAL	74	186	264	399

Tableau 11: Evolution du nombre de patients suivis

	2000	2001	2002	2003
Chimio IV	537	1167	1116	1397
Chimio orales	0	0	195	822
TOTAL	537	1167	1311	2219

Tableau 12: Evolution du nombre de cures délivrées

Ces chiffres montrent le volume réalisé, ainsi que le développement des chimiothérapies à domicile, depuis la mise sur le marché des Fluoropyrimidines orales (Capécitabine et UFT) et de Vinorelbine orale, tandis que se développeront à l'avenir les thérapeutiques ciblées : Glivec, Iressa...

1.2 Mise en place d'une structure appropriée

1.2.1 La décision de traiter un patient à domicile

La décision de mettre en place une chimiothérapie à domicile est collégiale : elle dépend à la fois du patient, du médecin et d'une infirmière : le médecin juge s'il peut ou non proposer cette solution au patient en fonction de la pathologie et du traitement, ainsi que de la surveillance que ce dernier impose. Le médecin examine aussi la personnalité du patient et de ses capacités de jugement. Si le médecin considère cette solution acceptable, il la proposera au patient. Une fois que le patient a accepté l'idée d'une chimiothérapie à domicile, une infirmière va étudier la faisabilité technique. Voici les questions qu'elle se pose :

- quel âge a le patient ?
- vit-il seul ou isolé ?
- les conditions d'hygiènes sont-elles acceptables ? Pour répondre à cette dernière question, c'est bien souvent le médecin traitant qui est contacté.

Généralement lors de la décision, le patient n'est pas vu seul mais avec un membre de sa famille.

1.2.2 Explications au patient

Lorsque la décision est prise, on explique au patient le protocole et la façon dont il sera géré à domicile. De même, on lui montre et on lui explique le fonctionnement des dispositifs médicaux qui seront utilisés ainsi que le rythme de ses consultations.

Un livret est remis au patient : il récapitule tout le déroulement du traitement, explique les effets indésirables et contient une partie à faire remplir par l'IDE (disponible en Annexe 9: Feuille de suivi pour l'IDE, page 95), ce qui permet une transmission des informations au moment des consultations. Par ailleurs, le patient est informé que l'infirmière du Centre René Gauducheau qui l'a vu en consultation peut être jointe pour toute question lors du traitement.

1.2.3 Prise de contact avec les différents acteurs

1.2.3.1 IDE

Le choix de l'IDE est fait par le patient ou son médecin traitant : l'infirmière de consultation du Centre René Gauducheau demande au patient si il souhaite être suivi par une infirmière en particulier ou non.

Si le patient a une infirmière libérale attitrée, elle est contactée par l'infirmière de consultation qui l'informe du souhait du patient et vérifie qu'elle a bien le certificat de validation de formation continue des infirmières participant aux chimiothérapies anticancéreuses²¹. Si le patient n'a pas de souhait particulier, l'infirmière de consultation prend contact avec son médecin traitant qui lui indique l'infirmière avec laquelle il travaille.

Une fois l'infirmière choisie, elle reçoit du Centre René Gauducheau le protocole complet suivi par le patient avec des informations très détaillées, en double exemplaire. Un exemplaire devra être envoyé à la CPAM dont dépend le patient, accompagné d'une copie du certificat de validation de l'IDE et de l'entente préalable.

1.2.3.2 Pharmaciens

De même que pour l'infirmière, le pharmacien est choisi en première intention selon les vœux du malade, sinon de son médecin traitant. L'infirmière de consultation

prend alors contact avec le pharmacien d'officine et lui indique la liste des médicaments que le patient viendra se procurer chez lui : ainsi on s'assure que la pharmacie aura bien les médicaments nécessaires le moment venu.

1.2.3.3 Société Prestataire

Le Centre René Gauducheau travaille pour l'instant avec des sociétés prestataires : CALEA et VITALAIR. La raison de ce choix est surtout historique : la chimiothérapie à domicile a été mise en place en novembre 1997 au Centre René Gauducheau et à l'époque ces deux sociétés étaient les seules à avoir une infirmière salariée. Cette dernière se déplaçait chez l'IDE qui allait voir le patient pour la former si besoin sur la matériel utilisé. Par ailleurs ces deux sociétés ont les atouts suivants :

- elles fournissent gratuitement les blouses de protection pour l'infirmière à domicile
- elles fournissent gratuitement les conteneurs à déchets
- elles collectent gratuitement chez le patient les conteneurs lorsqu'ils sont pleins. Rappelons que les déchets médicaux ne doivent pas être mêlés aux déchets ménagers.
- Vente de tout le matériel au prix TIPS, sans surcoût pour la malade.

Devant un tel service et une telle démarche qualité, les pharmaciens n'ont pas pu (ou pas voulu...) s'aligner et ont perdu le marché pour ce qui est du matériel médical. Il est cependant à noter que les grossistes répartiteurs se penchent actuellement sur la question et pourraient dans un avenir proche mettre ce service à disposition de leurs adhérents.

Le prestataire est donc choisi par le Centre René Gauducheau et il reçoit les éléments suivants :

- coordonnées du patient,
- protocole complet : il est lu ensemble avec l'infirmière de consultation du Centre René Gauducheau pour définir les besoins en matériel
- ordonnance correspondant au matériel

- nom de l'IDE à domicile : ainsi la société prend contact avec elle pour la former si besoin sur le matériel qu'elle utilisera
- date de début du traitement

1.2.4 Suivi du patient

Le suivi d'un malade recevant une chimiothérapie à domicile peut être divisé en 2 temps :

1. l'administration au domicile durant laquelle le malade est surveillé par l'infirmière libérale
2. la période inter-cure, identique à celle d'une chimiothérapie délivrée à l'hôpital et durant laquelle peuvent survenir des effets secondaires, le plus souvent connus voire attendus. Durant cette période un suivi n'est pas systématique en l'absence d'effets secondaires. Les plus fréquents (nausées, mucites) peuvent faire l'objet d'un traitement préventif, éventuellement administré avec la chimiothérapie et suivi d'un relais par voie orale. En cas d'effets secondaires importants ou inattendus, le médecin traitant doit être consulté. Le patient peut également appeler l'infirmière ou le Centre René Gauducheau. Par ailleurs, une surveillance biologique peut être prescrite selon le type de schéma utilisé.

Le spécialiste prescripteur peut aussi être consulté dans l'inter-cure et doit de toutes façon revoir le patient avant prescription de la cure suivante. Celui-ci s'assure de la tolérance à la cure précédente et fait les contrôles cliniques et biologiques nécessaires à la prescription. A la suite de cette consultation, le patient revoit le cadre de santé qui organise la poursuite du traitement.

2 Exemple de chimiothérapie à domicile : Protocole FOLFIRI au Centre René Gauducheau

2.1 Présentation du protocole

2.1.1 Type de pathologie

Ce protocole est utilisé dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Le traitement est à effectuer tous les 15 jours pendant une durée de trois à six mois selon la réponse obtenue. Une cure se fait sur 2 jours.

2.1.2 Médicaments utilisés et chronologie

2.1.2.1 JOUR 1

Campto 180 mg/m² et Elvorine 200 mg/m²

Suivi de 5 Fluoro-Uracile 400 mg/m² en bolus IV sur 10 mn

suivi de 5 Fluoro-Uracile 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46 heures.

La dose de 5 FU continue sera :

- augmentée de 2400 mg/m² à 3000 mg/m² pour la cure 3 en l'absence de toxicité supérieure au grade 1,
- diminuée à 2000 mg/m² avec suppression du bolus en cas de toxicité.

On injectera 0,25 mg d'atropine en sous cutané avant l'injection de Campto selon prescription (en cas de syndrome cholinergique à la cure précédente).

Un traitement antiémétique prophylactique peut être mis en place : 1 ampoule de Kytril à 3mg 15 mn avant le Campto au J1.

2.1.2.2 JOUR 2

1 ampoule de Kytril dans 100 cc de glucosé 5% sur 15 minutes si nausées et/ou vomissements.

2.1.3 Procédure de perfusion :

- Nettoyer la peau en regard du site implantable :
 1. avec de la Bétadine Srub

2. rincer au sérum physiologique
3. sécher
4. appliquer la Bétadine dermique (temps d'action 2mn)
5. Mettre en place l'aiguille de Huber préalablement purgée.

Avant de préparer la chimiothérapie, au J1 : poser 250 cc de sérum physiologique en garde veine (permet de s'assurer du bon fonctionnement du site implantable : retour veineux, bonne perméabilité), à garder jusqu'au branchement de l'Elvorine et du Campto.

- Préparer l'ampoule de Kytril et l'injecter dans la poche de 100cc glucosé 5%.
- Brancher la perfusion de Kytril diluée dans 100 cc glucosé 5% sur 15mn.
- Préparer la dilution de Campto et injecter la dose indiquée dans l'intermate LV 100. Préparer la dilution d'Elvorine et injecter la dose indiquée dans le même intermate que le Campto .Ramener le volume de l'intermate à 200cc avec du sérum glucosé à 5% 15 mn après la perfusion de Kytril brancher l'intermate contenant l'Elvorine et le Campto
- Faire une ampoule d'atropine $\frac{1}{4}$ mg sous cutané si prescrit
- Pendant la perfusion d'Elvorine et de Campto : Préparer le bolus de 5 Fluoro-Uracile à 400 mg/m^2 et injecter la dose indiquée dans 50 cc de glucosé à 5%
- Préparer la dose 5 Fluoro-Uracile en continu, ramener le volume total à 250 cc avec du glucosé à 5% dans pompe CADD ONE.
- A la fin de la perfusion d'Elvorine et de Campto brancher le bolus de 5 Fluoro-Uracile à 400 mg/m^2 sur 10 minutes.
- A la fin de la perfusion du bolus de 5 Fluoro-Uracile, brancher la pompe CADD-ONE contenant le 5 Fluoro-Uracile en continu sur 46 heures : vitesse 130 ml / 24h.
- A la fin des 46 heures :
- rincer le site implantable avec 20cc de sérum physiologique et faire une pression positive.
- ôter l'aiguille de Huber.

- nettoyer la peau en regard du site.
- appliquer un pansement sec occlusif.
- J1à J3 surveillance de la perfusion continue
- Noter sur le cahier de liaison tous les actes réalisés et les effets secondaires au traitement

2.2 Mécanisme d'action des médicaments anticancéreux utilisés dans ce protocole

2.2.1 Campto® (*irinotécan*)

2.2.1.1 Structure et origine

L'irinotécan est un dérivé synthétique de la camptothécine, extraite du tronc et des racines de *Camptotheca acuminata*, Nyssacées (grand arbre décoratif du sud est de la Chine et du Tibet occidental).

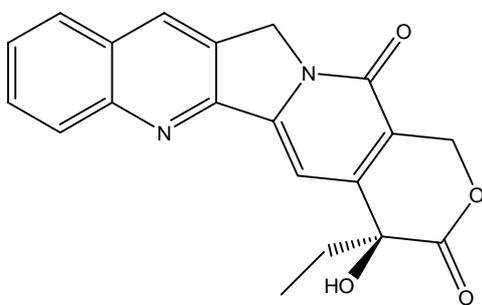


Figure 11: Canptothécine

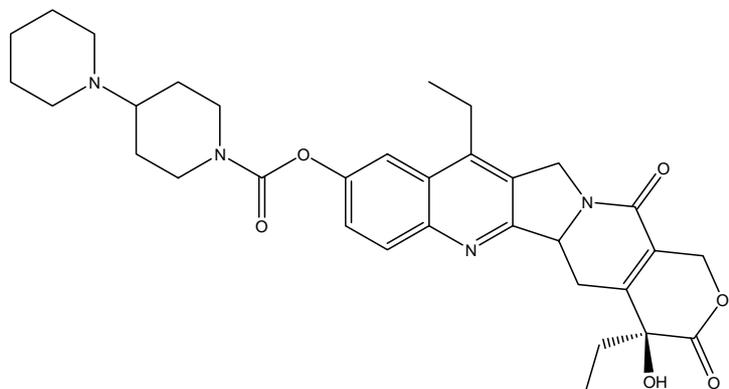


Figure 12: Irinotécan

2.2.1.2 Propriétés pharmacologiques

Inhibiteur de la topoisomérase I, l'irinotécan stabilise les complexes clivables ADN-topoisomérase I et provoque ainsi des coupures monobrin de l'ADN : la réplication est alors impossible.

2.2.1.3 Cinétique

La cinétique est triphasique, linéaire et sans accumulation. On note une grande variabilité inter et intrapatient.

Distribution

Forte liaison aux protéines plasmatiques (40%)

Métabolisation

La forme lactone est la seule active et est interconvertie en carboxylate à pH neutre avec une demi vie de 10 minutes environ. A l'équilibre, la forme lactone représente 25% de l'irinotécan circulant. L'irinotécan est en fait peu actif par lui-même, il est converti en

SN-38 par une carboxylestérase hépatique : les concentrations de ce dernier sont beaucoup (10 à 100 fois) plus faibles et la demi vie d'élimination est de 15-20 heures. Le SN-38 se trouve majoritairement sous forme lactone (75%).

Elimination

Clairance plasmatique : 15l/h/m²

Elimination urinaire dose dépendante.

2.2.1.4 Indications

Traitement de seconde intention dans le cancer colorectal métastatique, après échec d'un traitement contenant du 5FU, ou en association avec le 5FU et l'acide folinique chez les malades en première ligne de traitement pour le stade avancé de la maladie.

2.2.1.5 Effets indésirables

Toxicité	Caractères – Surveillance et prévention
Hématologique	
Neutropénie	Dose dépendante, non cumulative
Anémie	Nadir à J8 à 12, réversible à J15 à 22
Thrombopénie	Rare et réversible vers J22
Digestive	
Parfois retardée	
Nausées, vomissement	Traitement antiémétique préventif
Diarrhée	Dose limitante On peut avoir une diarrhée aigue de type cholinergique, ou retardée de type sécrétoire.
Crampes abdominales	Accompagnant la diarrhée
Alopécie	
Réversible	
Syndrome cholinergique	
Larmes, hypersalivation	Dose dépendant, réversible au cours de la perfusion et jusqu'à 1 heure après
Troubles de l'accommodation	Sulfate d'atropine 0.25 à 0.5 mg en SC en curatif ou en prophylaxie secondaire.

Tableau 13: Effets indésirables de l'irinotécan

Remarque importante : la diarrhée et la neutropénie sont deux facteurs limitants pour l'irinotécan.

2.2.2 5-FU[®] (5-fluoro-uracile)

2.2.2.1 Structure

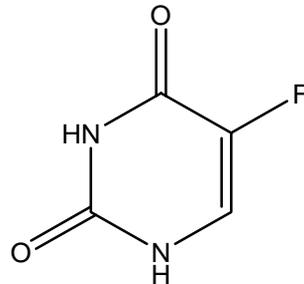


Figure 13: 5-fluoro uracile

C'est un analogue structural de la pyrimidine : un atome de fluor remplace un atome d'hydrogène sur le noyau pyrimidine, il a un volume voisin de celui de l'hydrogène, mais une réactivité chimique très différente, ce qui entraîne des perturbations de synthèse des acides nucléiques.

2.2.2.2 Propriétés pharmacologiques

Le 5 fluoro-uracile est un antimétabolite analogue structural des bases pyrimidiques, actif après métabolisation intracellulaire en 5-dUMP, 5-FUTP et 5-FdUTP :

- Le 5-dUMP bloque la synthèse de l'ADN en inhibant la thymidylate synthétase.
- Le 5FUTP et le 5-FdUTP s'incorporent directement dans l'ADN ou l'ARN nucléaires.

On ne rencontre pas de résistance pléiotropique de type MDR.

2.2.2.3 Cinétique

Absorption

Très variable après administration per os, la biodisponibilité varie de 0 à 80%.

Distribution

Faible liaison aux protéines plasmatiques (<30%) et faible passage dans le LCR

Métabolisation

La métabolisation est hépatique

Élimination

Demi vie d'élimination de 15 minutes à prédominance bilio-fécale, urinaire (15-20%) et pulmonaire.

2.2.2.4 Indications

Chez l'adulte, le 5-FU a les indications suivantes :

- Adénocarcinomes ovariens,
- Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional et en rechute,
- Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophagienne,
- Adénocarcinomes digestifs métastatiques et cancers colorectaux après résection et adjuvant.

2.2.2.5 Effets indésirables

Toxicité	Caractères	–	Surveillance	et
prévention				
Hématologique				
Non cumulative, elle augmente en cas de perfusion continue ou d'association à l'acide folinique. Nadir à J10, réversible J21-J28.				
Digestive				
Nausées, vomissement	Immédiats,	traitement	antiémétique	

	préventif
Diarrhée	Réversible 7 à 10 jours après la cure. Traitement curatif et/ou préventif par antidiarrhéiques et antispasmodiques, réhydratation. Cette toxicité est potentialisée par l'association à l'acide folinique.
Stomatite	Dose limitante 7 à 10 jours après la cure. L'association à l'acide folinique peut là encore potentialiser cet effet. Hygiène buccale, cryothérapie orale.

Alopécie

Plus importante en cas de perfusion continue.

Locale

Veinite, thrombophlébite	Rinçage de la veine, surtout en cas de perfusion continue.
Hypersensibilité : photosensibilisation sur le trajet veineux	Protection du bras perfusé par un drap ou un champ en tissu. Exposition au soleil déconseillée.

Neurologique : ataxie cérébelleuse

Surtout en cas de fortes doses. Réversibles en moins d'une semaine à l'arrêt du traitement.

Oculaires : conjonctivite, hypersécrétion lacrymale

Excrétion dans les larmes

Cutanée

Jusqu'à 40 jours après la cure

Desquamation palmoplantaire	
Hyperpigmentation, photosensibilisation	Aggravation en cas d'exposition solaire
Rash, urticaire	Traitement par pyridoxine

Cardiaque

Surtout en cas de perfusion continue,

récidive possible en cas de réintroduction.

Angor, infarctus

ECG

Nécrose myocardique

Si dose > 1g/m²/j

Tableau 14: effets indésirables du 5-FU

2.2.3 Elvorine[®] (levofolate de calcium)

2.2.3.1 Structure

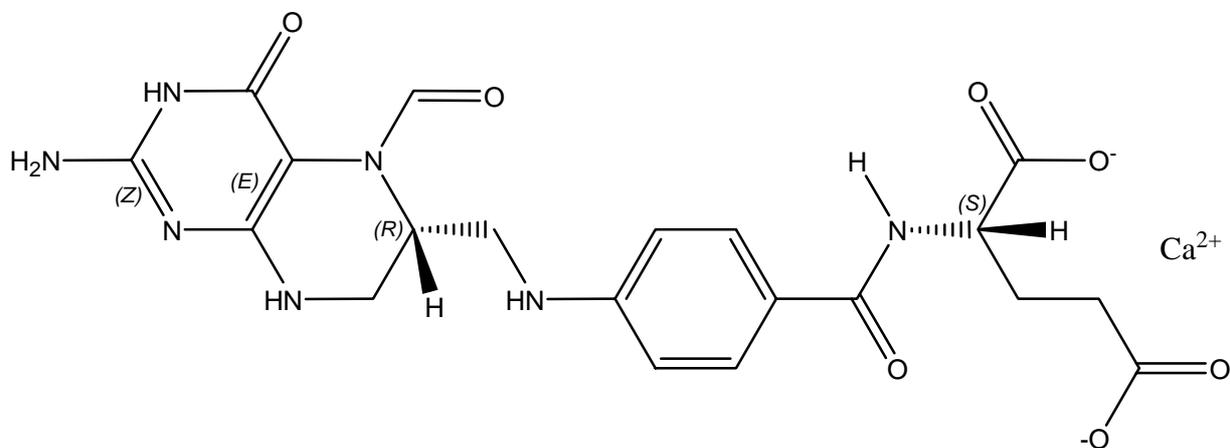


Figure 14: levofolate de calcium

Le folinate de calcium est un mélange racémique dans la plupart des spécialités. Seule la forme L (lévogyre en 6S) est active mais la forme D (dextrogyre en 6R) est présente dans toutes les spécialités sauf dans l'Elvorine[®].

2.2.3.2 Propriétés pharmacologiques

Le folinate de calcium permet de potentialiser l'action cytotoxique du 5FU en formant un complexe stable lors de la liaison de ce dernier avec la thymidilate synthétase. De fait, une administration concomitante est nécessaire.

Notons que le folinate de calcium est aussi un antagoniste de l'activité antifolique du méthotrexate. Il permet la reprise de la synthèse des dérivés foliques, en particulier dans les cellules non tumorales après exposition à un agent cytotoxique : c'est la

technique dite de sauvetage ou rescue. Il est administré en cas de toxicité particulière aux doses conventionnelles, et systématiquement aux doses fortes.

2.2.3.3 Cinétique

Absorption

Très bonne biodisponibilité (90% jusqu'à 40mg/j). L'absorption du dérivé levogyre est supérieure

Distribution

Ubiquitaire avec fixation tissulaire

Métabolisation

Rapide en acide méthyltétrahydrofolique

Élimination

Urinaire sous forme de dérivés après un cycle entérohépatique.

2.2.3.4 Indications

- Traitement associé au 5FU dans les cancers colorectaux (protocoles FuFol et dérivés)
- Prévention des effets toxiques liés au méthotrexate.

2.2.3.5 Effets indésirables

En association au 5FU, la présence d'acide folinique majore la plupart de ses effets secondaires (voir 2.2.2.5).

2.3 L'association acide folinique – 5FU

Le 5-FU est une prodrogue inactive par elle-même. Une fois entré dans la cellule, il doit être activé, ce qui peut être fait par plusieurs voies²² :

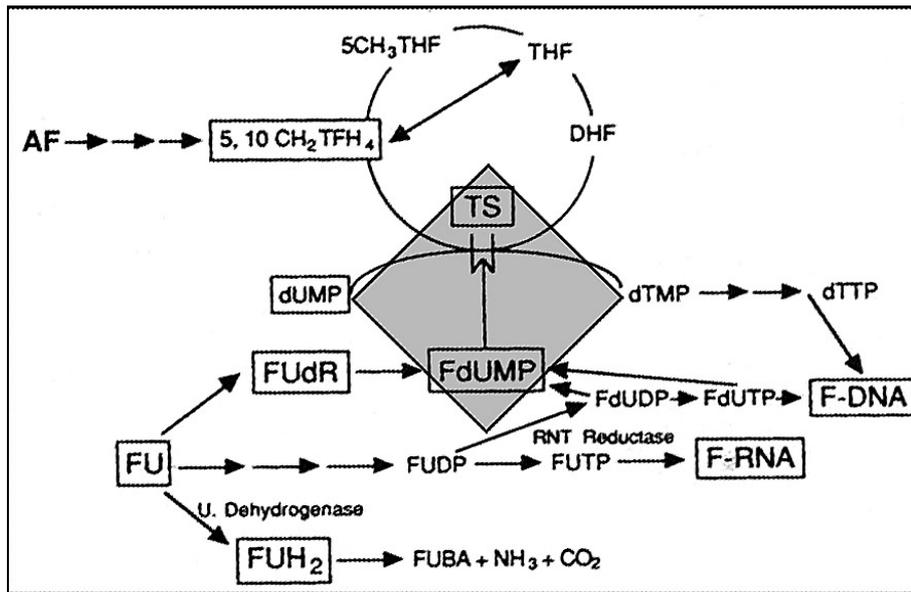


Figure 15: Métabolisme du 5-FU et importance du taux intra cellulaire de folates réduits pour obtenir une inhibition effective de la thymidilate synthétase

- conversion du 5-FU en forme triphosphate (FUTP), précédant son incorporation dans l'ARN cellulaire,

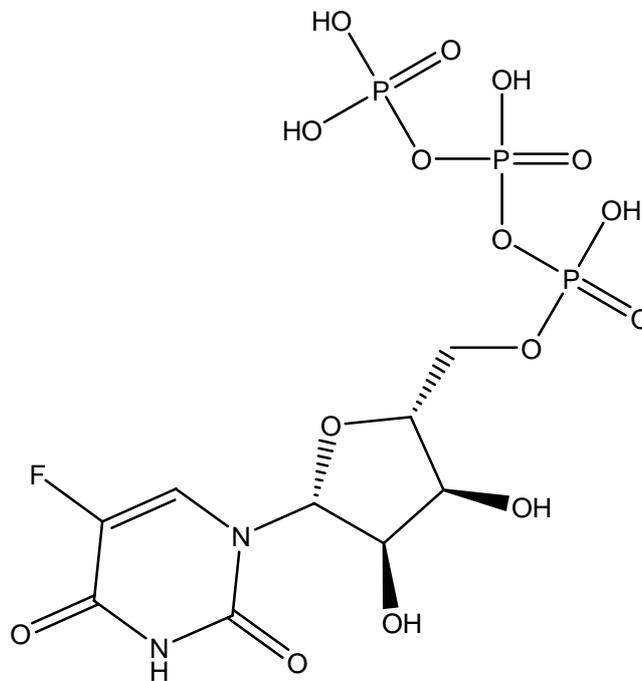


Figure 16: FUTP

- conversion de la forme diphosphate en desoxydiphosphate, aboutissant à la formation de FdUMP (flourodésoxyuridine-monophosphate) qui représente un des métabolites actifs majeurs,

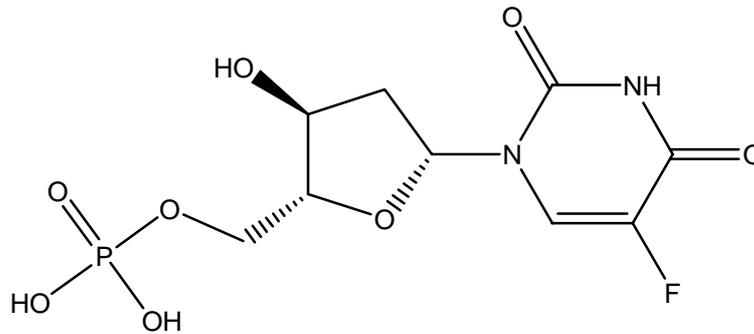


Figure 17: FdUMP

- conversion du FU en FdUR (fluorodésoxyuridine), puis en FdUMP via la thymidine kinase (TK),

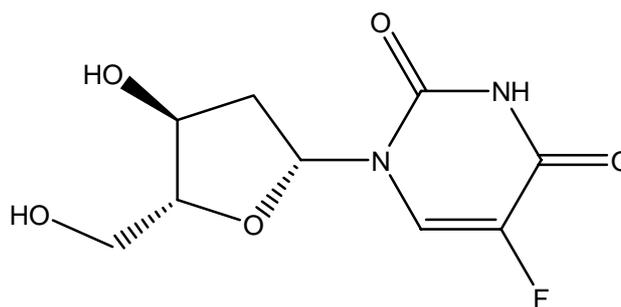
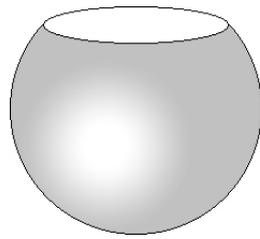
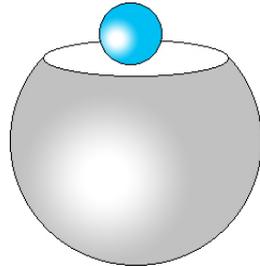


Figure 18: FdUR



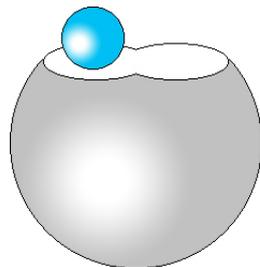
Compétition entre
le FdUMP et le
dUMP

Fixation du FdUMP

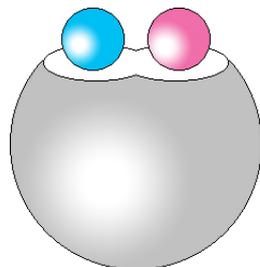


Fixation du
FdUMP

Apparition d'un second site de liaison



Acide folinique donne 5,10 CH₂TfH₄



Fixation du 5,10
CH₂TfH₄

Formation d'un complexe ternaire stable
(liaisons covalentes)

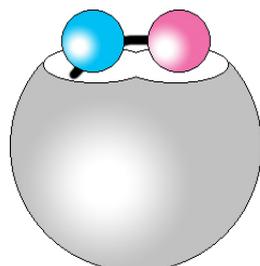


Tableau 15: Role des folates réduits dans la stabilisation du complexe ternaire (thymidilate synthétase (TS) - FdUMP -folates réduits)

- L'effet cytotoxique exercé par le 5 FU dépend essentiellement de l'inhibition par le FdUMP de la thymidilate synthétase (TS), enzyme-clef du métabolisme des bases pyrimidiques. La TS est en effet pour la cellule le « passage obligé » vers la synthèse de novo de thymidilate (dTMP). Elle catalyse la transformation du dUMP, son substrat physiologique, en thymidilate (dTMP) qui est ensuite incorporé dans l'ADN. En se liant à la TS, le FdUMP conduit à l'inhibition de la synthèse de l'ADN.
- La formation du métabolite actif principal du 5 FU, le FdUMP, peut donc se faire soit directement, soit par l'intermédiaire de la ribonucléotide réductase.
- L'autre voie métabolique empruntée par le FU in vivo est la dégradation en forme dihydrogénée FUH₂ aboutissant, lorsque le 5 FU est utilisé seul, à la formation de CO₂ en 5 à 10 minutes pour 90% de la dose injectée. Depuis longtemps, les efforts des chercheurs ont porté sur l'amélioration de l'index d'activité du 5 FU. La modulation biochimique de celui-ci par l'acide folinique s'est révélée la plus intéressante sur le plan clinique. Son principe est simple : le degré et la durée d'inhibition de la TS par le FdUMP dépendent étroitement de la concentration intracellulaire en folates réduits (5, 10 méthylène tetrahydrofolates : 5, 10 CH₂THF).
- **En présence de ces cofacteurs, la TS forme avec les folates réduits et le FdUMP un complexe ternaire, dénué d'activité enzymatique, d'autant plus stable que la concentration intracellulaire de 5,10 CH₂ THF est élevée.**
- In vitro et in vivo on a pu montrer que la résistance au 5 FU était liée, au moins dans certains cas, à la déplétion des lignées cellulaires ou des tumeurs en folates réduits, et que l'apport massif d'acide folinique pouvait, en rétablissant la concentration intracellulaire en folates réduits, rendre aux lignées cellulaires ou aux tumeurs leur sensibilité au 5 FU. Cette action s'explique par l'influence des folates réduits sur le fonctionnement de la TS. Le FdUMP est en compétition avec le dUMP pour occuper le site actif de

l'enzyme. La liaison du FdUMP fait apparaître un second site de liaison pour les folates réduits.

- Lorsque les deux sites sont occupés simultanément, le complexe ternaire formé ne se dissocie que très lentement, alors que la dissociation est rapide dans le cas contraire.

2.4 Résultats

Le protocole FOLFIRI est l'un des 2 standards disponibles de traitement des cancers colorectaux²³. Il est utilisé préférentiellement en première ligne de traitement sur les données de la littérature²⁴.

Le traitement est généralement de 6 cures à la suite desquelles une évaluation clinique et tomodensitométrique ou échographique est réalisée pour décider de la poursuite ou de l'arrêt de ce traitement.

La tolérance est globalement bonne avec comme effets secondaires : les neutropénies (25% de grades III/IV) pouvant nécessiter une adaptation de la dose le plus souvent de 5FU avec suppression du bolus. Ces neutropénies sont rarement fébriles ou compliquées. Les nausées sévères (grades III/IV) surviennent dans chez 9% des patients (et seulement 2% des cycles) et sont bien améliorées par la prévention à base de setrons. La diarrhée à cette dose est sévère chez 14% des patients (et seulement 7% des cycles) son traitement précoce par loperamide permet le plus souvent de la contrôler. La toxicité du FOLFIRI n'est pas cumulative et le nombre de cures n'a pas de limite liée à la toxicité.

Les résultats observés sont identiques à ceux obtenus en milieu hospitalier, la tolérance à domicile n'est pas différente non plus et impose exceptionnellement une poursuite du traitement à l'hôpital dans l'expérience du centre R Gauducheau.

Dans la grande majorité des cas, les patients sont satisfaits de l'administration à domicile et expriment des réticences lorsqu'un traitement différent doit être administré, sans possibilité de le recevoir à domicile.

2.5 Critères d'inclusion des patients à domicile

Les critères d'inclusion d'un point de vue médical relèvent de la responsabilité du prescripteur en conformité avec l'AMM. La faisabilité au domicile doit faire l'objet du contrôle de certains paramètres (condition du domicile, accord du patient et de son entourage, condition matérielle au domicile, Infirmier(e) qualifié(e), accord du médecin traitant...), toutes conditions par ailleurs précisées dans les recommandations de l'ANAES. Ces critères médicaux et l'indication sont posés lors de la consultation spécialisée initiale, où le malade reçoit les informations sur le traitement (schéma thérapeutique, modalités, fréquence, effets secondaires...) et où est fixé si nécessaire un rendez-vous pour la pose d'un site implantable. Le patient rencontre également le cadre de santé qui lui fournit des explications complémentaires éventuelles, recherche avec lui un(e) infirmier(e) qualifié(e), s'enquiert des conditions matérielles à domicile. Tous ces critères ayant été validés, la date de la première cure peut être fixée.

2.6 Organisation

La délivrance à domicile d'une chimiothérapie ne se conçoit que dans le cadre d'un projet thérapeutique et obéit à un schéma défini dans le projet de soin du Centre René Gauducheau, disponible en :

- Annexe 11: Procédure de mise en place du 1er soin de chimiothérapie à domicile.
- Annexe 12: Procédure de surveillance paramédicale.

2.7 Pharmaco-économie

2.7.1 Objet de l'étude

Cette étude a pour objet de connaître le coût direct réel (et non estimé) pour la société d'une chimiothérapie réalisée à domicile selon le protocole Folfiri. Nous chercherons à connaître les différents « postes budgétaires » et comparerons le coût de la cure à domicile avec le coût de cette même cure en hospitalisation. Seuls les

coûts directs (recours aux soins) seront pris en compte, excluant les coûts indirects (arrêts de travail, invalidité, décès prématurés).

2.7.2 Patients, Matériel et méthode

2.7.2.1 Patients

Dans cette étude nous prendrons comme référence tous les patients traités à domicile par le Centre René Gauducheau durant l'année 2003 selon le protocole Folfiri. Pour des raisons techniques (cf. 2.7.2.2) les patients retenus dépendent du régime général de la CPAM de Nantes. De même pour avoir des résultats cohérents, les patients pris en compte dans l'étude doivent être des patients « typiques » et ne pas avoir nécessité de traitement sortant du cadre du protocole folfiri dans la période de l'étude.

Tenant compte de ces contraintes, quatre patients ont été retenus, une femme et trois hommes. Deux des patients ont reçu sur cette période 8 cures de chimiothérapie à domicile, les deux autres en ont eu 10 : notre étude portera donc sur au total 36 cures.

2.7.2.2 Matériel

La CPAM de Nantes a bien voulu nous communiquer la consommation globale de soins détaillée de nos quatre patients sur la période 1^{er} janvier – 31 décembre 2003. Ces données recensent les médicaments consommés d'une part et les actes effectués d'autre part. On entend par actes tout ce qui est remboursé par la sécurité sociale et qui ne dépend pas directement de la pharmacie d'officine : aussi bien les consultations que le transport ou les gestes infirmiers, mais aussi les médicaments fournis par la pharmacie hospitalière. Les données nous permettent aussi de savoir si le traitement a été prescrit ou non dans le cadre de l'ALD. Le matériel utilisé est donc constitué de deux bases de données :

- l'une pour les actes, elle regroupe 1813 lignes sur 16 colonnes
- l'autre pour la pharmacie d'officine, qui regroupe 513 lignes sur 23 colonnes

Au total, les données à analyser représentent donc 40 807 cellules.

2.7.2.3 Méthode

2.7.2.3.1 Coût à domicile

Pour ne conserver que les données pertinentes, nous avons tout d'abord écarté l'ensemble des prescriptions ne rentrant pas dans le cadre de l'ALD. Nous avons ensuite recensé l'ensemble des actes et médicaments prescrits et choisi de ne conserver que ceux qui étaient en rapport avec le chimiothérapie à domicile par Folfiri. Les tableaux suivants montrent les médicaments et actes conservés ou écartés pour l'étude :

Médicaments écartés	Médicaments retenus
ALDACTONE 75MG CPR 30	AMOX/AC.CLAV GNR 1G/125MG AD SACH 12
DIFFU-K 600MG GELULE 40	ARESTAL 1MG CPR 20
ELISOR 20MG CPR 28	ATROPINE LAV 0,25MG/1ML SOL INJ AMP 10/1 ML
FLIXOTIDE DISKUS 500 MICROG PDR INH 60	AUGMENTIN 1G/125MG AD PDR ORALE SACH 12/1,57 G
LASILIX 40MG CPR 30	BETADINE DERMIQUE 10% SOL FP 125ML 1/125 ML
LERCAN 10MG CPR 28	BETADINE SCRUB 4% SOL FP 125ML 1/125 ML
LIORESAL 10MG CPR 50	BROMAZEPAM RATIOPHARM 6MG CPR 30
LOVENOX 2000UI AXA/0,2ML SOL INJ SER 6/2 ML	CARBOLEVURE AD GELULE 20
MICROPAQUE SCANNER SUSP BUV 1/150 ML	CARBOSYLANE GELULE 24
NOROXINE 400MG CPR 10	CHIBRO CADRON COLLYRE FL 5ML 1/5 ML
OPTIJECT 300 SOL INJ SER 100ML 1/100 ML	CIFLOX 500MG CPR 12
PREVISCAN 20MG CPR 30	DEBRIDAT 100MG CPR 30
SPIRONOLACTONE RATIOPHARM 75MG CPR 30	DEROXAT 20MG CPR 14
TAMOXIFENE BIOGARAN 20MG CPR 30	DI ANTALVIC GELULE 20
TAMOXIFENE MERCK 20MG CPR 30	DIOALGO GELULE GE 20
TARDYFERON 80MG CPR 30	EDUCTYL ADULTE SUPPO 12
TRIMETAZIDINE RATIOPH 20MG CPR 60	EFFERALGAN CODEINE CPR EFF 16
UMULINE NPH PEN 300UI/3ML SUSP INJ 5/3 ML	EFFEXOR LP 37,5MG GELULE 30
VASTAREL 20MG CPR 60	FLUOROURACILE ICN 250MG/5ML SOL INJ 10/5 ML
VAXIGRIP SUSP INJ 1/5 ML	FORLAX 10G PDR ORALE SACHET 20/10,17 G
VENTOLINE 100 MICROGRAMMES SUSP INH 200	GLUCOSE AGT 5% SOL INJ FV 250ML 1/250 ML
XENETIX 300 SOL INJ FL 150ML 1/150 ML	GLUCOSE BIOLUZ 5% SOL INJ POC 100ML 1/100 ML
	GLUCOSE BIOLUZ 5% SOL INJ POC 250ML 1/250 ML
	GLUCOSE BIOLUZ 5% SOL INJ POC 50ML 1/50 ML
	GLUCOSE LAV 5% SOL INJ FV 125ML 1/125 ML
	GLUCOSE LAV 5% SOL INJ FV 250ML 1/250 ML
	GLUCOSE LAV 5% SOL INJ FV 500ML 1/500 ML

Médicaments écartés	Médicaments retenus
	GLUCOSE LAV 5% SOL INJ POC 100ML 1/100 ML
	GLUCOSE LAV 5% SOL INJ POC 250ML 1/250 ML
	IMODIUM 2MG GELULE 20
	INEXIUM 20MG CPR 14
	INEXIUM 20MG CPR 28
	KYTRIL 3MG/3ML SOL INJ 1/3 ML
	LACTULOSE BIPHAR 10G/15ML SOL BUV SA 20/15 ML
	LARGACTIL 4% SOL BUV GTTE 30ML 1/30 ML
	LYSOPAINE CPR 24
	MEDICAMENT REMBOURSE A 100%
	MEDICAMENT REMBOURSE A 35%
	MEDICAMENT REMBOURSE A 65%
	MEDROL 16MG CPR 20
	MEDROL 4MG CPR 30
	MEPRONIZINE CPR 30
	METOCLOPRAMIDE GNR 10MG CPR 40
	MOPRAL 20MG GELULE 28
	MOTILYO 10MG LYOPHILISAT ORAL 30
	NEURONTIN 100MG GELULE 90
	NEURONTIN 800MG CPR 90
	PANFUREX 200MG GELULE GE 28
	PERIDYS 10MG CPR 40
	PRIMPERAN 10MG CPR 40
	SMECTA PDR ORALE SACHET 30
	SMECTA PDR ORALE SACHET 60
	SODIUM BIC LAV 1,4% SOL INJ 250ML 1/250 ML
	SODIUM BIC LAV 1,4% SOL INJ 500ML 1/500 ML
	SODIUM CHL BLZ 0,9% SOL INJ PO 100ML 1/100 ML
	SODIUM CHL BLZ 0,9% SOL INJ PO 250ML 1/250 ML
	SODIUM CHL CPF 0,9% SOL INJ FV 250ML 1/250 ML
	SODIUM CHL LAV 0,9% SOL INJ FV 125ML 1/125 ML
	SODIUM CHL LAV 0,9% SOL INJ FV 250ML 1/250 ML
	SODIUM CHL LAV 0,9% SOL INJ PO 250ML 1/250 ML
	SOLUMEDROL 120MG/2ML PDR ET SOL INJ 1
	SOLUMEDROL 20MG/2ML PDR ET SOL INJ 1
	SOLUMEDROL 40MG/2ML PDR ET SOL INJ 1/2 ML
	SOLUPRED 20MG CPR EFF 20
	SOLUPRED 5MG CPR EFF 30
	SPASFON CPR 30
	SPASMOPRIV 200MG CPR 30
	STILNOX 10MG CPR 14
	TEMESTA 1MG CPR 30
	TIORFAN 100MG GELULE 20
	TRIFLUCAN 50MG/5ML PDR ORALE 1/24,4 G
	TRIMEBUTINE BIOGARAN 100MG CPR 30

Médicaments écartés	Médicaments retenus
	TRIMEBUTINE MERCK 100MG CPR 30
	VOGALENE 10MG/1ML SOL INJ 10/1 ML
	VOGALENE LYOC 7,5MG LYOPHILISAT ORAL 16
	ZOPHREN 8MG LYOPHILISAT ORAL 2
	ZOPHREN 8MG LYOPHILISAT ORAL 4

Tableau 16: Médicaments retenus ou non pour l'étude économique.

Le tableau suivant reprend les actes retenus dans notre étude :

Actes écartés	Actes retenus
Actes de kiné ostéo. articulaire	Actes de biologie
Actes de radiologie	Actes de spécialité
Echo ou doppler	Ambulances agréées
Pharmacie non remboursable	App. ass. respiratoire
	Autres acc. trait. à dom.
	Consultation
	Consultation spécialiste
	Copie d'ordonnance
	Forfait de médicaments
	Forfait de prestations PMSI
	Forfait d'entrée
	Forfait sortie
	Frais d'anesthésie et de réanimation
	Frais de salle d'opération
	Indem. forfaitaire déplacement AM
	Indemnité de déplacement
	Indemnités kilométriques
	K chirurgical
	Majoration clinicien
	Majoration de déplacement
	Matériels & appareils traitement div
	MD de nuit (20h à 24h et 06h à 08h)
	Pansements
	Pharmacie hospitalière
	Prélèvement sang/direc.labo.non med
	Prélèvement sang/technicien de labo
	Préparation magistrale remboursable
	Prix de journée
	Pro. ext. non ortho
	Soins infirmiers
	Taxis
	Véhicules sanitaires légers
	Visite

Tableau 17: Actes pris en compte ou non dans l'étude économique.

En annexe, les ordonnances utilisées pour le protocole Folfiri sont présentées, tous les médicaments que nous avons choisi de prendre en compte n'y figurent pas ; cependant, il est logique de considérer que ces médicaments ont été prescrits dans le cadre de la chimiothérapie, pour en atténuer les effets indésirables ou encore les prévenir. De même, les anxiolytiques ont été pris en compte dans la mesure où ils n'ont été consommés que sur la période de la chimiothérapie et que ces médicaments ont aidé moralement les patients à supporter la maladie, rappelons par ailleurs qu'ils sont utilisés aussi pour prévenir les nausées.

Par ailleurs, nos patients ont été traités sur des périodes différentes, or les données fournies par la CPAM de Nantes concernent l'année 2003 dans son ensemble : pour chaque patient, les données ont donc été filtrées en fonction de leur période de traitement.

Enfin, les différents médicaments ont été classés par indication/classe thérapeutique pour faciliter la lecture des résultats. Notons aussi que le 5FU, le Campto et l'Elvorine sont prescrits non pas en dose fixe mais en fonction de la surface corporelle : on ramènera leur coût à la surface corporelle moyenne qui est de 1,73m².

2.7.2.3.1.1 Résultats

Nos patients seront appelés A, B, C et D. Les patients A et B ont reçu 8 cures au total, contre 10 pour C et D.

Le tableau ci-dessous reprend les coûts officinaux totaux pour chaque patient :

Classe	A	B	C	D	Total
Antalgiques		30,03	10,92	5,94	46,89
Anticancéreux	223,56	353,97	558,9	447,12	1583,55
Antidépresseurs	39,89				39,89
Antiémétiques	241	409,49	1024,88	478,74	2154,11
Antiépileptiques			140,01		140,01
Antifongiques			62,56		62,56
Antiseptiques	23,35	18,68	18,68	25,58	86,29

Classe	A	B	C	D	Total
Anti-ulcéreux	88,99	13,06	25,14	176,25	303,44
Anxiolytiques	3,66		3,35		7,01
Corticoïdes	39,97	123,41	165,44	29,61	358,43
Diarrhée / Constipation	13,35	8,9			22,25
Hypnotique	10,96		15,68		26,64
Indéterminée	533,76	66,5	1435,78		2036,04
Neuroleptique		3,54			3,54
Prévention choc	2,06	4,12		4,12	10,3
Spasmolytique	10,48	2,82		10,28	23,58
véhicule	161,88	93,78	207,08	128,96	591,7
Total	1392,91	1128,3	3668,42	1306,6	7496,23

Tableau 18: Dépenses de pharmacie d'officine par classe thérapeutique

Les coûts totaux des actes sont détaillés pour chaque patient dans le tableau ci-après :

Nature de la prestation	A	B	C	D	Total
Actes de biologie	554,04	555,39	708,75	891,27	2709,45
Actes de spécialité	67,2	22,08	120,96	38,4	248,64
App. ass. respiratoire		196,32			196,32
Autres acc. trait. à dom.	817,17	421,29	1631,73	1151,26	4021,45
Consultation	40	60	40	40	180
Consultation spécialiste		23			23
Copie d'ordonnance	1,15		0,23		1,38
Forfait sortie		0			0
Indem. forfaitaire déplacement AM	60,6	92,39	287,48	60,43	500,9
Indemnités kilométriques		60			60
Majoration clinicien		2			2

Nature de la prestation	A	B	C	D	Total
Majoration de déplacement	10	10	10	10	40
Matériels & appareils traitement div	332,25	158,53	91,73	483,13	1065,64
MD de nuit (20h à 24h et 06h à 08h)			38,5		38,5
Pansements			16,02		16,02
Pharmacie hospitalière	6044,4	6490,89	6375,8	6396,74	25307,83
Prélèvement sang/technicien de labo				52,92	52,92
Préparation magistrale remboursable			23,41		23,41
Prix de journée		488,37			488,37
Pro. ext. non ortho	76,22				76,22
Soins infirmiers	1667,5	1432,6	2135,85	1676,2	6912,15
Taxis	10,3	279,36			289,66
Véhicules sanitaires légers		466,96	52,12	14,34	533,42
Visite	20	60	40	20	140
Total	9700,83	10819,18	11572,58	10834,69	42927,28

Tableau 19: dépenses non officinales par nature de prestation

A partir de ces données et en tenant compte de la surface corporelle de chacun ainsi que du nombre de cures reçues, on peut calculer le prix de revient moyen d'une cure, pour une personne de 1,73m² de surface corporelle, ce qui est la moyenne française. Comme nous l'avons vu, les anticancéreux du protocole Folfiri sont fournis en partie par la pharmacie du Centre René Gauducheau et en partie par les officines de ville : dans notre analyse, nous ne tiendrons pas compte de cette spécificité et calculerons le coût moyen en anticancéreux.

Médicaments anticancéreux : coût en €	
Anticancéreux fournis par la pharmacie hospitalière	695
Anticancéreux fournis par l'officine	24,57
Médicaments non anticancéreux : coût en €	
Antalgiques	1,3
Antidépresseurs	1,11
Antiémétiques	59,84
Antiepileptiques	3,89
Antifongiques	1,74
Antiseptiques	2,4
Anti-ulcéreux	8,43
Anxiolytiques	0,19
Corticoïdes	9,96
Diarhée / Constipation	0,62
Hypnotique	0,74
Neuroleptique	0,1
Prévention choc	0,29
Spasmolytique	0,66
véhicule	16,44
Actes : coût en €	
Actes de biologie	75,26
Actes de spécialité	6,91
App. ass. respiratoire	5,45
Autres acc. trait. à dom.	111,71
Consultation	5
Consultation spécialiste	0,64
Copie d'ordonnance	0,04
Indem. forfaitaire déplacement AM	13,91

Indemnités kilométriques	1,67
Majoration clinicien	0,06
Majoration de déplacement	1,11
Matériels & appareils traitement div	29,6
MD de nuit (20h à 24h et 06h à 08h)	1,07
Pansements	0,45
Prélèvement sang/technicien de labo	1,47
Préparation magistrale remboursable	0,65
Prix de journée	13,57
Pro. ext. non ortho	2,12
Soins infirmiers	192
Taxis	8,05
Véhicules sanitaires légers	14,82
Visite	3,89

Tableau 20: Coût moyen détaillé d'une chimiothérapie à domicile selon le protocole Folfiri.

Le coût moyen d'une cure de chimiothérapie à domicile, pour un individu de 1,73m² est donc de 1316,68 €. Cette somme se décompose ainsi :

- Pharmacie hospitalière : 695 € soit 52,78 % du coût global,
- Pharmacie d'officine : 132,25€ soit 10,04 % du coût global,
- Actes : 489,43 € soit 37,18 % du coût global.

Les principaux postes budgétaires classés par importance décroissante sont les suivants :

Rang	Poste budgétaire	Montant	Pourcentage du total	Pourcentage cumulé
1	Anticancéreux fournis par la pharmacie hospitalière	695,00 €	52,78%	52,78%
2	Soins infirmiers	192,00 €	14,58%	67,36%
3	Autres acc. trait. à dom.	111,71 €	8,48%	75,85%
4	Actes de biologie	75,26 €	5,72%	81,56%
5	Antiémétiques	59,84 €	4,54%	86,11%
6	Matériels & appareils traitement div	29,60 €	2,25%	88,36%
7	Anticancéreux fournis par l'officine	24,57 €	1,87%	90,22%
8	véhicule	16,44 €	1,25%	91,47%
9	Véhicules sanitaires légers	14,82 €	1,13%	92,60%
10	Indem. forfaitaire déplacement AM	13,91 €	1,06%	93,65%
11	Prix de journée	13,57 €	1,03%	94,68%
12	Corticoïdes	9,96 €	0,76%	95,44%
13	Anti-ulcéreux	8,43 €	0,64%	96,08%
14	Taxis	8,05 €	0,61%	96,69%
15	Actes de spécialité	6,91 €	0,52%	97,22%
16	App. ass. respiratoire	5,45 €	0,41%	97,63%
17	Consultation	5,00 €	0,38%	98,01%
18	Antiepileptiques	3,89 €	0,30%	98,30%
19	Visite	3,89 €	0,30%	98,60%
20	Antiseptiques	2,40 €	0,18%	98,78%
21	Pro. ext. non ortho	2,12 €	0,16%	98,94%
22	Antifongiques	1,74 €	0,13%	99,08%
23	Indemnités kilométriques	1,67 €	0,13%	99,20%
24	Prélèvement sang/technicien de labo	1,47 €	0,11%	99,31%
25	Antalgiques	1,30 €	0,10%	99,41%
26	Antidépresseurs	1,11 €	0,08%	99,50%
27	Majoration de déplacement	1,11 €	0,08%	99,58%
28	MD de nuit (20h à 24h et 06h à 08h)	1,07 €	0,08%	99,66%
29	Hypnotique	0,74 €	0,06%	99,72%
30	Spasmolytique	0,66 €	0,05%	99,77%
31	Préparation magistrale remboursable	0,65 €	0,05%	99,82%
32	Consultation spécialiste	0,64 €	0,05%	99,87%
33	Diarhée / Contipation	0,62 €	0,05%	99,91%
34	Pansements	0,45 €	0,03%	99,95%
35	Prévention choc	0,29 €	0,02%	99,97%
36	Anxiolytiques	0,19 €	0,01%	99,98%
37	Neuroleptique	0,10 €	0,01%	99,99%
38	Majoration clinicien	0,06 €	0,00%	100,00%
39	Copie d'ordonnance	0,04 €	0,00%	100,00%

Tableau 21: importance relative des différents postes budgétaires du protocole Folfiri à domicile.

2.7.2.3.2 Coût en hospitalisation

Le seul coût pris en compte dans notre étude est le coût pour la société, donc pour la sécurité sociale. Une cure en hospitalisation nécessite trois journées d'hospitalisation (les patients rentrent le lundi avant 10 heures et repartent le mercredi après 16 heures) = $1169,32 \times 3 = 3507,96$ €. Rappelons que ce forfait comprend aussi bien la chambre que le personnel et les médicaments.

2.7.3 Conclusion

On note une grande disparité dans nos résultats : la même cure selon qu'elle est effectuée en hospitalisation ou a domicile coûtera 1316 ou 3507 € à la sécurité sociale : le ratio est de 2,65 ! Rappelons au passage que les résultats des deux modes d'hospitalisation sont tout à fait comparables en termes d'efficacité...

Conclusion

Une étude²⁵ publiée en 2003 montre que « *Le coût direct du cancer colorectal en France a été évalué en 1999 à plus de 469,7 millions d'euros dont 98 % étaient imputables aux seules hospitalisations (complètes ou de jour). Pour l'Assurance Maladie, les coûts indirects représentaient 85,9 millions €, dont 71 % au titre des pensions d'invalidité. Pour la collectivité, ils correspondaient à des pertes de production de l'ordre de 528,1 millions €. Le coût total s'établissait ainsi à 555,5 millions € pour l'Assurance Maladie et à 997 € millions pour la collectivité.* » La branche maladie de la sécurité sociale présente en 2003 un déficit de 10,6 milliards d'euros ; le déficit annoncé pour 2004 est de l'ordre de 14,1 milliard d'euros (source : commission des comptes de la sécurité sociale, septembre 2003)... il est urgent de réduire les dépenses si l'on veut conserver la meilleure couverture sociale au monde. Nous avons vu que le protocole Folfiri représente l'un des deux standards pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques, il représente 50% des traitements de ces cancers.

L'économie sur le coût direct peut alors être estimée.

Comme nous l'avons vu en introduction, l'Institut National de Veille Sanitaire a publié les chiffres suivants sur l'incidence du cancer colorectal :

- 36267 cas incidents de cancer colorectal par an
- 15973 cas de décès par cancer colorectal par an

On sait par ailleurs que statistiquement, sur ces 36267 cancers colorectaux, 25% sont des stades III dont 44% deviendront métastatiques, soit 3989 nouveaux cancers colorectaux métastatiques par an. De même, parmi les 36267 22% sont d'emblée métastatiques au moment du diagnostique, soit 7979 cas supplémentaires.

Le nombre annuel de cancers colorectaux métastatiques est donc estimé à 11 968 cas.

Le protocole Folfiri, comme nous l'avons vu, représente 50% des traitements de ce type de cancers : parmi nos 11968 patients, 5984 recevront donc ce protocole.

Calculons le coût théorique de ces traitements, sachant qu'en moyenne, les personnes traitées par Folfiri reçoivent 9 cures (comme ce fut le cas dans notre étude pharmaco économique) :

- coût en hospitalisation : $3507,16 \times 5984 \times 9 = 188\,881\,609 \text{ €}$

- coût à domicile : $1316 \times 5984 \times 9 = 70\,874\,496 \text{ €}$

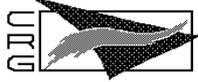
L'écart entre les deux modes de traitement est de 118 007 113 € par an.

Bien évidemment, tous les patients ne répondent pas aux critères d'éligibilité pour être traités à domicile, à efficacité identique, la chimiothérapie à domicile dans le cadre du protocole Folfiri apporte une économie qui pourrait être salvatrice pour notre système de santé et un confort de vie qui n'a pas de prix pour les patients ; ce qui est fait avec le protocole Folfiri pourrait être mis en place pour d'autres traitements, anticancéreux ou non, à condition que les différents professionnels de santé s'investissent en ce sens.

L'avenir est aux réseaux de soins, pour une prise en charge globale du patient, une meilleure qualité de vie et pour conserver notre système de sécurité sociale actuel. Le pharmacien doit s'investir dans ces réseaux et ne pas laisser des sociétés prestataires de services s'en charger comme cela a été fait par le passé.

Annexes

ANNEXE 1: THESAURUS DU PROTOCOLE FOLFIRI	87
ANNEXE 2: ORDONNANCE POUR LA PHARMACIE HOSPITALIERE	88
ANNEXE 3: ORDONNANCE DE VILLE: BETADINE	89
ANNEXE 4: ORDONNANCE DE VILLE: 5FU	90
ANNEXE 5: ORDONNANCE DE VILLE: PRIMPERAN, MEDROL.....	91
ANNEXE 6: ORDONNANCE POUR ANALYSES BIOLOGIQUES.....	92
ANNEXE 7: ORDONNANCE POUR L'IDE.....	93
ANNEXE 8: LETTRE DE PRISE EN CONTACT AVEC L'IDE.	94
ANNEXE 9: FEUILLE DE SUIVI POUR L'IDE.....	95
ANNEXE 10: ENTRETIEN ET UTILISATION DES SITES IMPLANTABLES VEINEUX	96
ANNEXE 11: PROCEDURE DE MISE EN PLACE DU 1ER SOIN DE CHIMIOOTHERAPIE A DOMICILE.....	98
ANNEXE 12: PROCEDURE DE SURVEILLANCE PARAMEDICALE.	100
ANNEXE 13: ORDONNANCE POUR LA SOCIETE PRESTATAIRE	101



Docteur J.Y DOUILLARD
Oncologie Médicale
Centre René Gauducheau

PROTOCOLE DE CHIMIOThERAPIE TYPE FOLFIRI

Type de pathologie : Cancers Colo Rectaux Métastatiques

Traitement à effectuer tous les 15 jours pendant 3 à 6 mois.

Médicaments utilisés :

JOUR 1

- Campto 180 mg/m²
et Elvorine 200 mg/m²
Ramener à 200cc avec glucosé à 5% dans intermate LV100

Suivi de

- 5 Fluoro-Uracile 400 mg/m² en bolus IV dans 50 cc de G 5% sur 10 mn suivi de :

Suivi de

- 5 Fluoro-Uracile 2400 mg/m² à poser immédiatement après le bolus de 5 Fluoro-Uracile en perfusion continue dans CADD-ONE sur 46 heures.
La dose de 5 FU continue sera :
 - augmentée de 2400 mg/m² à 3000 mg/m² pour la cure 3 en l'absence de toxicité supérieure au grade 1, *ou*
 - diminuée à 2000 mg/m² avec suppression du bolus si toxicité.
- ¼ mg Atropine sous cutané avant l'injection de Campto selon prescription (si syndrome cholinergique à la cure précédente)
- Anti-émétique : 1 ampoule de Kytril à 3mg dans 100 cc glucosé 5% sur 15 mn et 15 mn avant le Campto au J1.

JOUR 2

- 1 ampoule de Kytril dans 100 cc de glucosé 5% sur 15 minutes si nausées et/ou vomissements.

Annexe 1: Thésaurus du protocole Folfiri



N° 60-3937

Identification du prescripteur

*l'étiquette du patient
est à coller ici*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Saint Herblain, le

Poids :
Taille :
Surface corporelle :

CAMPTO

J1 :180 mg/m² soit.....milligrammes dose totale (mg)

-ELVORINE

J1 :200 mg/m² soit.....milligrammes dose totale
(mg)

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)



N° 60-3937

Identification du prescripteur

*l'étiquette du patient
est à coller ici*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Saint Herblain, le

- **1 flacon de Bétadine SCRUB.**
- **1 flacon de Bétadine Dermique.**
- **1 flacon de sérum physiologique à usage externe de 125 cc.**

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)



N° 60-3937

Identification du prescripteur

*l'étiquette du patient
est à coller ici*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONERANTE)

Fluoro Uracile 400 mg/m² soit
(..... mg)

Saint Herblain, le
milligrammes dose totale

Fluoro Uracile mg/m² soit
(..... mg)

milligrammes dose totale

Glucosé 5% : 2 poches de 100 ml

Glucosé à 5% : 1 poche de 50 ml

Glucosé 5% :2 poches de 250 ml

Sérum physiologique 0,9% : 1 poche de 250 ml

Sérum physiologique 0,9% ampoules de 10ml : 1 boîte
Atropine ¼ mg : 1 ampoule selon tolérance

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)



N° 60-3937

Identification du prescripteur

*l'étiquette du patient
est à coller ici*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Saint Herblain, le

A prendre à l'apparition de nausées ou de vomissements

PRIMPERAN 2 cps matin, midi et soir à prendre 30 mn avant chaque repas

Si insuffisant

MEDROL 16 2 cps le matin pendant le petit déjeuner

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)



N° 60-3937

Identification du prescripteur

*l'étiquette du patient
est à coller ici*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONERANTE)

Saint Herblain, le

A effectuer à domicile par IDE le/..../.... (Non à jeun)

- NFS - plaquettes
- TGO - TGP - Gamma GT - Phosphatases alcalines
- LDH - Bilirubine libre et conjuguée
- Natrémie - Kaliémie - Chlorémie
- Créatininémie - urée sanguine - Albumine
- ACE (1 fois par mois)

Communiquer les résultats en urgence par FAX : 02.40.67.97.56
(Dr DOUILLARD J.Y / Dr BENNOUNA J / Dr CHIDIAC J)

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)



N° 60-3937

Identification du prescripteur

*l'étiquette du patient
est à coller ici***Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)**
(AFFECTIION EXONERANTE)

Saint Herblain, le

A effectuer par IDE à domicile, chimiothérapie sur site implantable
du auPoser 250 cc de sérum physiologique à 0,9% en garde veine jusqu'au branchement de l'Elvorine et
de Campto.**J1** 1 Ampoule de Kytril 3 mg dans 100cc glucosé 5% à passer en ¼ heure et à poser ¼ heure
avant le branchement de l'Elvorine et de Campto.Atropine ¼ mg sous cutané selon prescription (si syndrome cholinergique à la cure
précédente.)**ELVORINE**: 200 mg/m² soitmilligrammes dose totale
(..... mg) dans Intermate LV100**CAMPTO** : 180 mg/m² soit milligrammes dose totale
(..... mg) dans le même Intermate LV100**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée**
(MALADIES INTERCURRENTES)**Ramener le volume de l'Intermate LV100 à 200cc avec du glucosé à 5% :temps de passage 2
heures**

Suivi de :

5 Fluoro-Uracile 400mg/m² soit

.....milligrammes dose totale

(..... mg) dans 50 cc glucosé à 5% sur 10 minutes

suivi de :

5 Fluoro-Uracile milligrammes/m²

soit.....milligrammes dose totale

(..... mg). Ramener le volume à 250 cc avec glucosé 5%.

A injecter par l'intermédiaire de la pompe CADD-ONE sur 46h :vitesse 130ml/24Heures.

J2

Surveillance de la perfusion continue.

1 ampoule de kytril dans 100 cc de glucosé 5% en 15 minutes si nausées et/ou vomissements.

J3 :

A la fin du 5 Fluoro-Uracile sur 46 heures :

Rinçage site implantable avec 20cc de sérum physiologique à 0,9% ,faire une pression positive
et ôter aiguille de Huber.

Madame FOUCRAULT Monique
Cadre Infirmier
Centre René Gauducheau
☎ : 02.40.67.99.56

.....
.....
.....

Saint-Herblain, le

Veillez trouver ci-joint les protocoles de chimiothérapie type
.....concernant

Demeurant :

☎ :

que vous allez prendre en charge à domicile à partir du :

Un exemplaire doit être envoyé à la Caisse d'Assurance Maladie du patient (entente préalable) avec votre certificat de formation aux chimiothérapies ; l'autre exemplaire sera conservé par vos soins.

Le matériel (pompe, intermate, container pour les déchets etc....) vous sera livré par la Société ☎ :

Un(e) IDE de cette société prendra contact avec vous pour vous expliquer, si besoin, le fonctionnement du matériel utilisé.

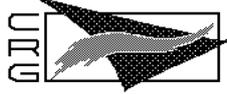
Restant à votre disposition, je vous prie de croire, , à l'expression de toute ma considération.

Monique FOUCRAULT

Annexe 8: Lettre de prise en contact avec l'IDE.

E	SIGNATURE	OBSERVATIONS
		<p>cure de FOLFIRI à effectuer du _____ au _____ poids : _____ taille : _____ surface corporelle : _____</p> <p>J1- Avant de préparer la chimiothérapie, poser 250 ml de sérum physiologique à 0,9% (NaCl) : vérification du retour veineux et perméabilité du site implantable . A ôter au moment du branchement de 1 'ELVORINE et du CAMPTO</p> <p>- 1 ampoule de KYTRIL 3mg dans 100ml de Glucosé à 5% en 15 minutes - ¼ milligrammes d'Atropine en SC pour éviter le syndrome cholinergique avec le CAMPTO : sueurs, larmoiements, crampes</p> <p>- suivi de CAMPTO 180 mg/m² soit _____ mg dose totale Concentration du CAMPTO : 20 mg/ml Récupérer _____ ml de CAMPTO ELVORINE 200 mg/m² soit _____ mg dose totale Concentration de 1 'ELVORINE : 10mg/g/ml, Récupérer _____ ml au total Mettre le CAMPTO et 1 'ELVORINE dans le même INTERMATE LV 100, ajouter _____ ml de glucosé à 5% et passer sur 2heures</p> <p>- Suivi de 5 FLUORO-URACILE en bolus 400mg/m² soit _____ mg dose totale : _____ cc de 5 FLUORO- URACILE dans 50 ml de Glucosé à 5% en 15 minutes</p> <p>Suivi de 5 FLUORO-URACILE/46 heures _____ mg/m² soit _____ mg dose totale : _____ cc de 5FU .Ajouter cc de Glucosé à 5% et perfuser par 1 'intermédiaire de la pompe, vitesse 130 ml/24 heures</p> <p>J2 -surveillance de la perfusion continue Si nausées et/ou vomissements : 1 ampoule de KYTRIL 3 mg dans 100ml de Glucosé à 5% en 15 minutes</p> <p>J3 -A la fin de la perfusion de 5 FLUORO-URACILE sur 46 heures, rincer le site implantable avec 10ml de NaCl, effectuer une pression positive et ôter l'aiguille de HUBER</p> <p>Noter sur le cahier la réalisation de vos actes et les effets secondaires au traitement Prise de sang à effectuer le _____ et consultation le _____ pour prévoir le traitement du _____ au _____</p>

Annexe 9: Feuille de suivi pour l'IDE



ENTRETIEN ET UTILISATION DES SITES IMPLANTABLES VEINEUX

➤ MATERIEL NECESSAIRE

Bétadine scrub (ou Hibiscrub si allergie à l'iode)	1 flacon
Bétadine dermique (ou Hibdil si allergie à l'iode)	1 flacon
Sérum physiologique à 0,9% ampoules de 10 ml	2 ampoules
Set de rinçage pour chambre implantable avec aiguille de Huber type 2	1 unité
Seringues de 10 ml	2 unités

➤ TECHNIQUE DE SOINS

✓ PHASE DE PREPARATION

- Pré-repérage du site implantable pour le localiser
- Faire un lavage simple des mains de l'utilisateur
- Antiseptie cutanée de la zone concernée avec des gants non stériles
 - Détertion avec Bétadine scrub ou Hibiscrub
 - Rinçage au sérum physiologique
 - Séchage
 - Application de la Bétadine dermique ou de l' Hibdil
- Ouvrir l'ampoule de sérum physiologique
 - Désinfecter l'embout avec l'antiseptique
 - Poser l'embout sur des compresses stériles
- Faire un lavage antiseptique des mains ou friction avec solution Hydro- alcoolique

✓ PHASE DE POSE DE L'AIGUILLE

Préparation

- Ouvrir la paire de gants stériles
- Déposer le matériel sur l'enveloppe des gants
- Mettre un gant stérile
- Saisir les seringues et les adapter aux aiguilles
- Remplir les seringues avec 10cc de sérum physiologique avec la main non gantée
- Mettre le 2^{ème} gant stérile
- Purger la ligne de raccordement avec du sérum physiologique et clamper la ligne

Pose de l'aiguille

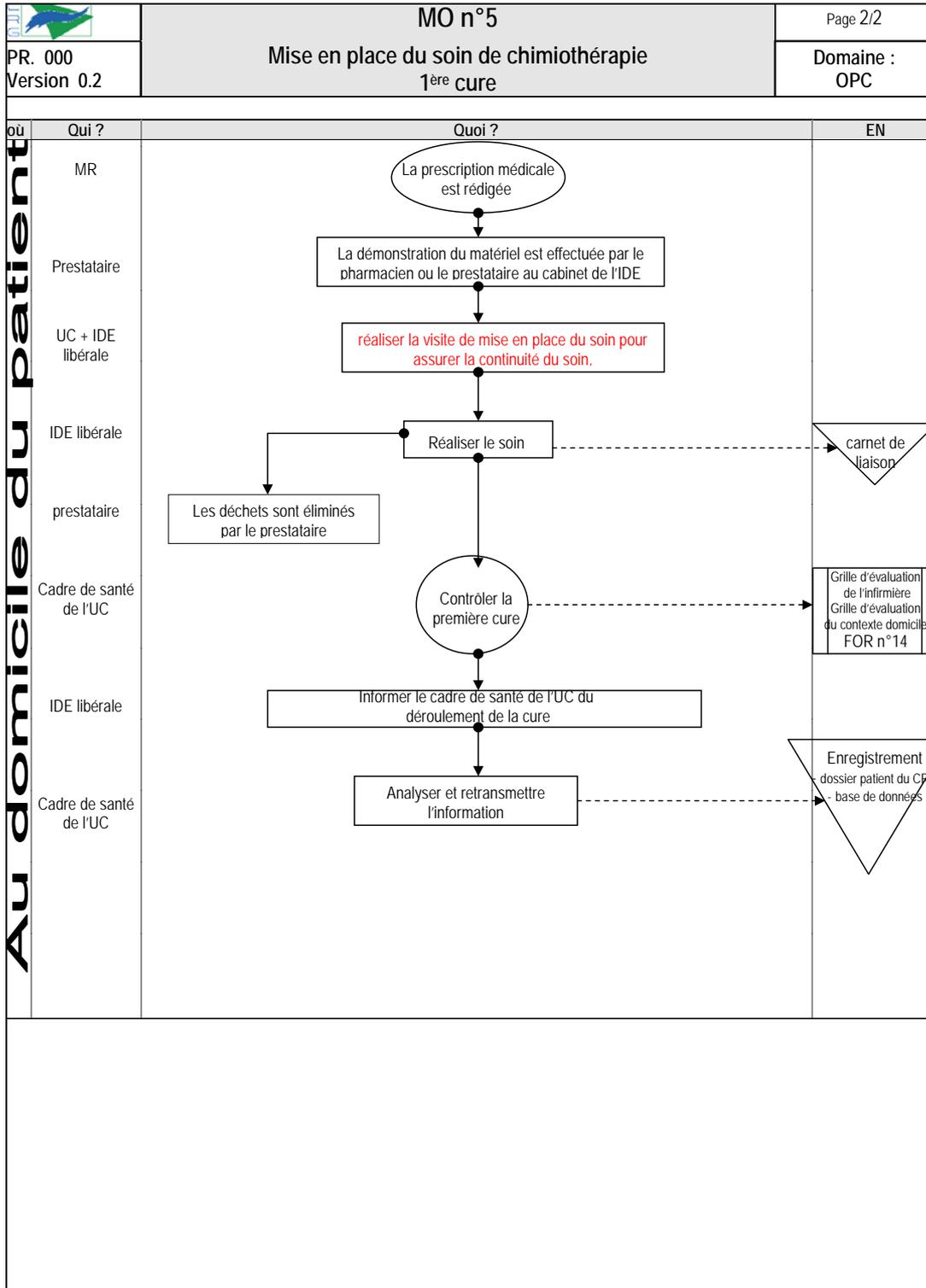
- Repérer le site implantable par palpation des bords de la chambre implantée qui est ensuite immobilisée entre les doigts
- Piquer perpendiculairement au centre du septum en demandant au patient de bloquer sa respiration au moment de piquer. Une certaine résistance se fait sentir pour traverser la membrane et l'on perçoit ensuite la butée de l'aiguille contre le fond de la chambre: ne pas insister pour éviter que l'aiguille ne s'émousse.
- Vérification du retour veineux en aspirant à l'aide de la seringue
- Reclamer
- Injecter 10cc de sérum physiologique en exerçant une pression positive
- Oter l'aiguille de Huber
- Mettre un pansement sec et occlusif qui sera retiré dans les 24 heures

✓ RENSEIGNER LE CARNET D'ENTRETIEN

➤ FREQUENCE DE RINÇAGE AU SERUM PHYSIOLOGIQUE

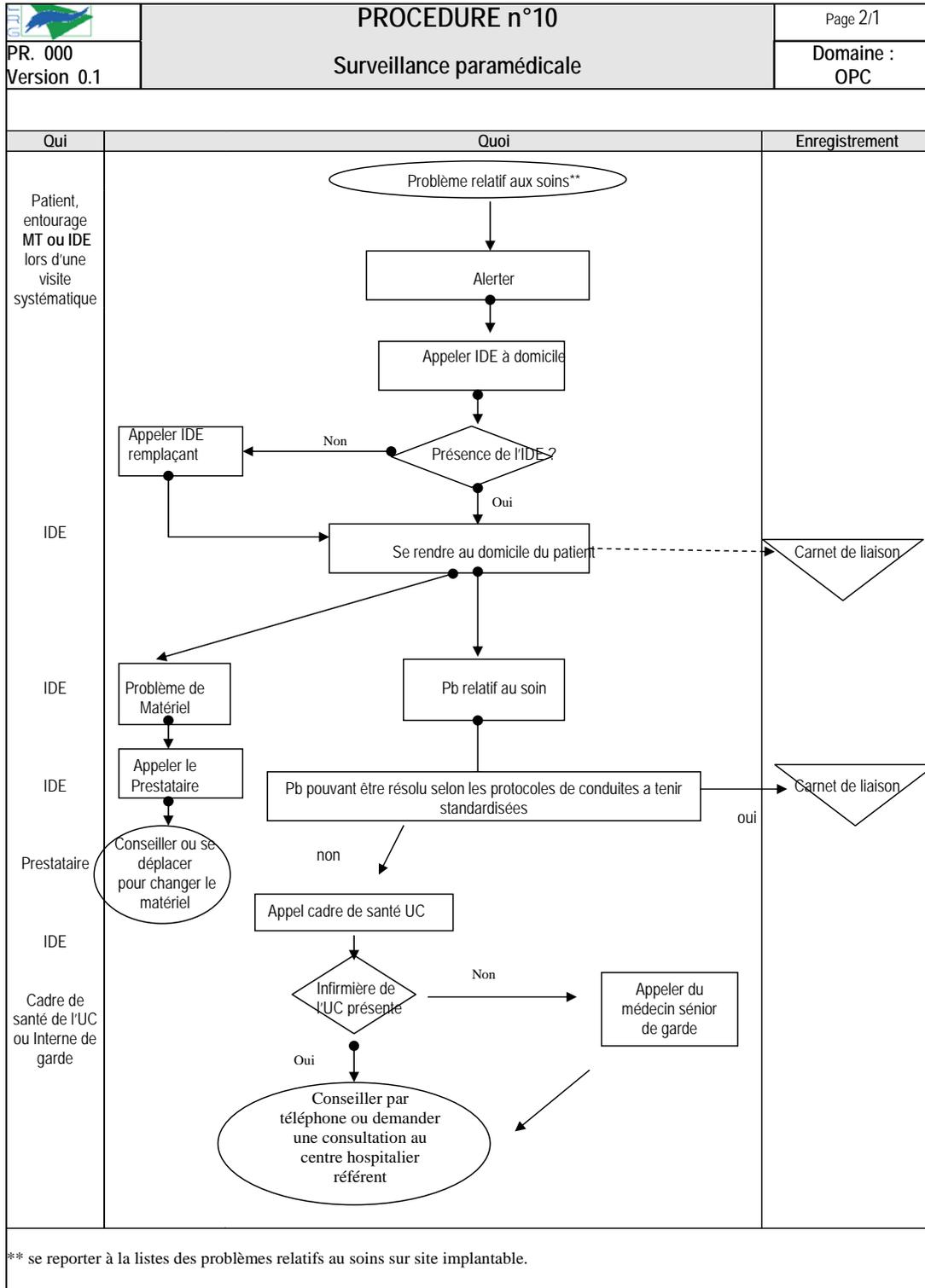
- Tous les deux mois en cas de non utilisation du site implantable ou après chaque utilisation

		MO n°5		Page 1/2
PR. 000 Version 0.2		Mise en place du soin de chimiothérapie 1^{ère} cure		Domaine : OPC
Historique:				
Date	N° version	Auteur	Modification	
19/03/01	1.0	Dr BARBAROT M. FOUCRAULT	création	
<p>1. Objet et objectifs :</p> <p>Objet : Décrire le déroulement de la mise en place d'une chimiothérapie à domicile et le rôle de chacun des intervenants.</p> <p>Objectif : Assurer une mise en place de qualité des soins à domicile</p> <p>2. Domaine d'application : Le présent mode opératoire s'applique à l'IDE libérale, au cadre de santé de l'unité de coordination.</p> <p>3. Documents associés : PR XXX « coordination de la prise en charge d'un patient à domicile ».</p> <p>4. Définitions et abréviations</p> <p>IDE : Infirmier diplômé d'Etat MR : Médecin référent de l'UCPO MT : Médecin traitant UC : Unité de coordination d'une infirmière coordinatrice</p> <p>5 – Description du Processus</p>				
	Nom	date	signature	
rédigé par	Dr BARBAROT M. FOUCRAULT	13/09/01		
validé par	G COUGOULIC			
approuvé par	AM CHOUILLET			
visa	B LE MEVEL			
date application				



Annexe 11: Procédure de mise en place du 1er soin de chimiothérapie à domicile.

		PROCEDURE n°10		Page 1/1
PR. 000 Version 0.1		Surveillance paramédicale		Domaine : OPC
Historique:				
Date	N° version	Auteur	Modification	
19/03/01	1.0	Dr BARBAROT M. FOUCRAULT	création	
<p>1. Objet et objectifs :</p> <p>Objet : Décrire le déroulement des conduites à tenir en cas de problème paramédical lié à une chimiothérapie.</p> <p>Objectif : Permettre au patient d'obtenir dans les meilleurs délais une solution adaptée.</p> <p>2. Domaine d'application : La présente procédure s'applique à toute personne pouvant alerter lors d'un problème paramédical, et aux infirmières et médecins intervenants.</p> <p>3. Documents associés : PR XXX « coordination de la prise en charge d'un patient à domicile ».</p> <p>4. Définitions et abréviations</p> <p>IDE : Infirmier diplômé d'Etat MR : Médecin référent de l'UCPO MT : Médecin traitant UC : Unité de coordination</p> <p>5 – Description du Processus</p> <p>Concerne les problèmes relatifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • à l'utilisation du matériel ou à une défaillance du matériel, • a la coordination du soin, • à la surveillance du cathéter. 				
	Nom	date	signature	
rédigé par	Dr BARBAROT M. FOUCRAULT	13/09/01		
validé par				
approuvé par				
visa				
date application				



Annexe 12: Procédure de surveillance paramédicale.



N° 60-3937

Identification du prescripteur

*l'étiquette du patient
est à coller ici*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Protocole **FOLFIRI**

Saint Herblain, le

- | | |
|------------------------------------|---|
| ⇒ 1 Diffuseur LV100 | ⇒ 1 set de pose de sur voie centrale |
| ⇒ 2 aiguilles type 2 | ⇒ 1 set de remplissage de diffuseur |
| ⇒ 3 perfuseurs simple voie | ⇒ 1 set de remplissage du système actif |
| ⇒ location d'un pied à sérum | ⇒ 1 seringue 50 ml Luer- Lock |
| ⇒ location d'une pompe ambulatoire | ⇒ 1 set d'héparinisation |
| ⇒ 1 accessoire adapté à la pompe | ⇒ 1 perfuseur multi voie |

pour 48 heures

forfait de mise à disposition du diffuseur
forfait de mise à disposition de la pompe
forfait de mise à disposition du pied à sérum

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Table des matières

SOMMAIRE	6
-----------------------	----------

INTRODUCTION.....	8
--------------------------	----------

PARTIE A: LA CHIMIOThERAPIE	10
--	-----------

1 DEFINITION	10
---------------------------	-----------

2 GENERALITES SUR LES PROTOCOLES DE CHIMIOThERAPIE	10
---	-----------

3 LES DIFFERENTS TYPES DE CHIMIOThERAPIES	11
--	-----------

3.1 AU SENS MEDICAL.....	11
--------------------------	----

3.1.1 Chimiothérapie néoadjuvante.....	11
--	----

3.1.2 Chimiothérapie adjuvante.....	11
-------------------------------------	----

3.1.3 Chimiothérapie métastatique.....	12
--	----

3.2 EN TERMES D'HOSPITALISATION.....	12
--------------------------------------	----

3.2.1 Hospitalisation traditionnelle.....	12
---	----

3.2.2 Hospitalisation de jour.....	12
------------------------------------	----

3.2.3 Hospitalisation à domicile.....	13
---------------------------------------	----

4 FORMES ET VOIES D'ADMINISTRATION.....	13
--	-----------

4.1 L'ABORD VEINEUX PERIPHERIQUE	13
--	----

4.2 L'ABORD VEINEUX CENTRAL	14
-----------------------------------	----

4.2.1 Différents systèmes d'administration.....	15
---	----

4.2.1.1 Cathéters long extériorisés	15
---	----

4.2.1.2 Chambres à cathéter implantable	15
---	----

4.2.2 Héparinisation et désobstruction des cathéters	16
--	----

4.2.2.1 Héparinisation.....	16
-----------------------------	----

4.2.2.2 Désobstruction	17
------------------------------	----

5 MECANISME D'ACTION DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTICANCEREUX	17
---	-----------

5.1 ALKYLANTS ET APPARENTES	17
-----------------------------------	----

5.1.1 Moutardes azotées	17
-------------------------------	----

5.1.2	Organoplatines	17
5.1.3	Nitrosourées	18
5.1.4	Inhibiteurs des topoisomérasés	18
5.1.5	Bléomycine	19
5.2	ANTIMETABOLITES	19
5.2.1	Antagonistes foliques.....	19
5.2.2	Antagonistes puriques.....	19
5.2.3	Antagonistes pyrimidiques	20
5.3	POISONS DU FUSEAU	20
6	EFFETS SECONDAIRES LIES AUX CHIMIOETHERAPIES.....	20
6.1	GENERALITES.....	20
6.2	PRINCIPALES TOXICITES PAR ORGANE	21
6.2.1	Toxicité digestive.....	21
6.2.1.1	Nausées, vomissements	21
6.2.1.2	Diarrhée.....	23
6.2.1.3	Constipation	23
6.2.2	Toxicités cutanéomuqueuses (incluant alopecies et phanères)	23
6.2.2.1	Alopecie	23
6.2.2.2	Mucites.....	25
6.2.2.3	Toxicités cutanés.....	26
6.2.3	Toxicité neurologique.....	26
6.2.4	Troubles hématologiques.....	26
6.2.4.1	myelotoxicité	26
6.2.4.2	Anémie	27
6.2.4.3	Leuconotropénie, Lymphopénie.....	27
6.2.4.4	Thrombopénie.....	27
7	EFFETS SECONDAIRES LIES A LA VOIE VEINEUSE CENTRALE	28
7.1	THROMBOSE SUR CATHETER	28
7.2	INFECTION LOCALE PROFONDE.....	28
7.3	INFECTION DE LA VOIE VEINEUSE PROFONDE	28
7.4	EXTRAVASATION	29
8	MEDICAMENTS NON ANTICANCEREUX UTILISES POUR AMELIORER LA TOXICITE DES CHIMIOETHERAPIES OU SOULAGER LE PATIENT.	29
8.1	LES ANTALGIQUES ET ANALGESIQUES	30
8.1.1	Origine de la douleur cancéreuse	30
8.1.2	Médicaments utilisés en pratique	31
8.2	TRAITEMENTS ASSOCIES A LA CHIMIOETHERAPIE.....	33

8.2.1	Antiémétiques	33
8.2.2	Facteurs de croissance hématopoïétiques.....	36
8.2.2.1	L'hématopoïèse.....	36
8.2.2.2	Les facteurs de croissance myéloïdes humains.....	36
8.2.2.3	Le risque neutropénique	37
8.2.2.3.1	Le G-CSF.....	38
8.2.2.3.2	Le GM-CSF	38
8.2.2.3.3	Effets de ces facteurs de croissance hématopoïétiques.....	39
8.2.2.3.4	Utilisation en pratique des facteurs de croissance hématopoïétiques.....	39
8.2.2.4	L'anémie sous chimiothérapie.....	39
8.2.2.5	Cancer et EPO.....	40
8.2.2.6	L'EPO	40
9	SUIVI ET EVALUATION.....	42
9.1	EVALUATION DE L'EFFICACITE	43
9.2	EVALUATION DE LA TOLERANCE	44

PARTIE B: CHIMIOThERAPIE A DOMICILE : GENERALITES **45**

1	ANALYSE SCIENTOMETRIQUE.....	45
2	CRITERES ET RECOMMANDATIONS POUR LA CHIMIOThERAPIE A DOMICILE.....	47
2.1	TYPLOGIE DES CHIMIOThERAPIES ANTICANCEREUSES REALISABLES A DOMICILE :	48
2.2	PROJET ThERAPEUTIQUE	50
2.3	MISE EN ŒUVRE DE CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE ET SURVEILLANCE POST-CHIMIOThERAPIE	50

PARTIE C: LE CRG ET LA CHIMIOThERAPIE A DOMICILE **52**

1	MISE EN PLACE DE LA CHIMIOThERAPIE A DOMICILE AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU	52
1.1	HISTORIQUE	52
1.2	MISE EN PLACE D'UNE STRUCTURE APPROPRIEE.....	53
1.2.1	La décision de traiter un patient à domicile	53
1.2.2	Explications au patient.....	54
1.2.3	Prise de contact avec les différents acteurs	54
1.2.3.1	IDE.....	54
1.2.3.2	Pharmaciens	54
1.2.3.3	Société Prestataire.....	55
1.2.4	Suivi du patient	56

2 EXEMPLE DE CHIMIOThERAPIE A DOMICILE : PROTOCOLE FOLFIRI AU CENTRE RENE

GAUDUCHEAU	57
2.1 PRESENTATION DU PROTOCOLE	57
2.1.1 Type de pathologie	57
2.1.2 Médicaments utilisés et chronologie	57
2.1.2.1 JOUR 1.....	57
2.1.2.2 JOUR 2.....	57
2.1.3 Procédure de perfusion :	57
2.2 MECANISME D'ACTION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX UTILISES DANS CE PROTOCOLE	59
2.2.1 Campto® (<i>irinotécan</i>).....	59
2.2.1.1 Structure et origine	59
2.2.1.2 Propriétés pharmacologiques	59
2.2.1.3 Cinétique	60
2.2.1.4 Indications.....	60
2.2.1.5 Effets indésirables.....	61
2.2.2 5-FU® (<i>5-fluoro-uracile</i>).....	62
2.2.2.1 Structure	62
2.2.2.2 Propriétés pharmacologiques	62
2.2.2.3 Cinétique	63
2.2.2.4 Indications.....	63
2.2.2.5 Effets indésirables.....	63
2.2.3 Elvorine® (<i>levofolinate de calcium</i>)	65
2.2.3.1 Structure	65
2.2.3.2 Propriétés pharmacologiques	65
2.2.3.3 Cinétique	66
2.2.3.4 Indications.....	66
2.2.3.5 Effets indésirables.....	66
2.3 L'ASSOCIATION ACIDE FOLINIQUE – 5FU	66
2.4 RESULTATS.....	71
2.5 CRITERES D'INCLUSION DES PATIENTS A DOMICILE	72
2.6 ORGANISATION	72
2.7 PHARMACO-ECONOMIE.....	72
2.7.1 Objet de l'étude.....	72
2.7.2 Patients, Matériel et méthode	73
2.7.2.1 Patients	73
2.7.2.2 Matériel	73
2.7.2.3 Méthode	74

2.7.2.3.1	Coût à domicile.....	74
2.7.2.3.1.1	Résultats.....	77
2.7.2.3.2	Coût en hospitalisation	83
2.7.3	Conclusion	83
<u>CONCLUSION.....</u>		84
<u>ANNEXES.....</u>		86
<u>TABLE DES MATIERES.....</u>		102
<u>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</u>		107
<u>TABLE DES TABLEAUX.....</u>		108
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>		109

Table des illustrations

FIGURE 1: LOCALISATION SOUS-CLAVIERE D'UN SITE IMPLANTABLE.....	14
FIGURE 2: CHAMBRE IMPLANTABLE	16
FIGURE 3: FACTEURS QUI MODIFIENT LA PERCEPTION DE LA DOULEUR PAR LE MALADE. D'APRES L'OMS.....	31
FIGURE 4: CRITERES DE CHOIX D'UN TRAITEMENT ANTIEMETIQUE: ARBRE DECISIONNEL.....	35
FIGURE 5: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTES ETAPES DE L'HEMATOPOÏESE.	36
FIGURE 6: RELATION ENTRE LE NOMBRE DE NEUTROPHILES ET LE RISQUE INFECTIEUX.....	37
FIGURE 7: POURCENTAGE DE PATIENTS RECEVANT LEUR CHIMIOTHERAPIE A PLEINES DOSES AUX DATES PREVUES, DANS L'ESSAI EUROPEEN RANDOMISE NEUPOGEN CONTRE PLACEBO'	37
FIGURE 8: CANCER ET EPO.....	40
FIGURE 9: EFFICACITE COMPAREE DE LA DARBOPOETIN ALFA VERSUS LA R-HUEPO. D'APRES EGRIE ET BROWNE. ..	41
FIGURE 10: SCHEMA D'ADMINISTRATION DE L'ARANESP, D'APRES LA BROCHURE AMGEN.....	42
FIGURE 11: CANPTOTHECINE	59
FIGURE 12: IRINOTECAN.....	59
FIGURE 13: 5-FLUORO URACILE.....	62
FIGURE 14: LEVOFOLINATE DE CALCIUM	65
FIGURE 15: METABOLISME DU 5-FU ET IMPORTANCE DU TAUX INTRA CELLULAIRE DE FOLATES REDUITS POUR OBTENIR UNE INHIBITION EFFECTIVE DE LA THYMIDILATE SYNTHETASE	67
FIGURE 16: FUTP	67
FIGURE 17: FdUMP	68
FIGURE 18: FUDR.....	68

Table des tableaux

TABLEAU 1: CLASSIFICATION DU POTENTIEL EMETOGENE DES CYTOTOXIQUES.	22
TABLEAU 2: RISQUES D'ALOPECIE ET CHIMIOETHERAPIE	24
TABLEAU 3: ANTALGIQUES UTILISES EN CANCEROLOGIE.....	32
TABLEAU 4: MEDICAMENTS ADJUVANTS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR CANCEREUSE.....	32
TABLEAU 5: PRINCIPAUX ANTIEMETIQUES UTILISES EN CHIMIOETHERAPIE.	33
TABLEAU 6: CARACTERISTIQUES DU G-CSF	38
TABLEAU 7: CARACTERISTIQUES DU GM-CSF	38
TABLEAU 8: CARACTERISTIQUES DE L'EPO.....	41
TABLEAU 9: MOTS CLES: NOMBRE DE PUBLICATIONS PAR ANNEE 1991-2002. BASE DE DONNEE PUBMED.....	46
TABLEAU 10: MOTS CLES: OPERATEUR « AND ». NOMBRE DE PUBLICATIONS PAR ANNEE 1991-2002. BASE DE DONNEE PUBMED.	47
TABLEAU 11:EVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS SUIVIS	52
TABLEAU 12: EVOLUTION DU NOMBRE DE CURES DELIVREES.....	53
TABLEAU 13: EFFETS INDESIRABLES DE L'IRINOTECAN	61
TABLEAU 14: EFFETS INDESIRABLES DU 5-FU	65
TABLEAU 15: ROLE DES FOLATES REDUITS DANS LA STABILISATION DU COMPLEXE TERNAIRE (THYMIDILATE SYNTHETASE (TS) - FdUMP -FOLATES REDUITS).....	69
TABLEAU 16: MEDICAMENTS RETENUS OU NON POUR L'ETUDE ECONOMIQUE.	76
TABLEAU 17: ACTES PRIS EN COMPTE OU NON DANS L'ETUDE ECONOMIQUE.	76
TABLEAU 18: DEPENSES DE PHARMACIE D'OFFICINE PAR CLASSE THERAPEUTIQUE	78
TABLEAU 19: DEPENSES NON OFFICINALES PAR NATURE DE PRESTATION.....	79
TABLEAU 20: COUT MOYEN DETAILLE D'UNE CHIMIOETHERAPIE A DOMICILE SELON LE PROTOCOLE FOLFIRI.....	81
TABLEAU 21: IMPORTANCE RELATIVE DES DIFFERENTS POSTES BUDGETAIRES DU PROTOCOLE FOLFIRI A DOMICILE.	82

Bibliographie

1 INVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Réseau français des registres du cancer, Inserm, INVS, 2003. *Surveillance des cancers - Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°41-42 - Octobre 2003.* 190-193

2 CODE DE LA SANTE PUBLIQUE Partie Réglementaire - Décrets simples Sous-section 1 : Des structures de soins alternatives à l'hospitalisation
Paragraphe 1 : Des structures d'hospitalisation à temps partiel et des structures pratiquant l'anesthésie ou la chirurgie ambulatoire *Article D712-30 Décret n° 92-1102 du 2 octobre 1992 art. 1 Journal Officiel du 8 octobre 1992 - Décret n° 2000-1220 du 13 décembre 2000 art. 1 I Journal Officiel du 15 décembre 2000.*

3 Circulaire DHOS/O n°2004-44 relative à l'hospitalisation à domicile *du 4 février 2004.*

4 Circulaire DGS/DH/AFS n°98-213 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés *du 24 mars 1998.*

5 Circulaire DH/EO n°2000-295 relative à l'hospitalisation à domicile *du 30 mai 2000.*

6 Complément à la Circulaire DH/EO n°2000-295 relative à l'hospitalisation à domicile *du 30 mai 2000.*

7 Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1790-5

9 Standards, Options et recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). *Infections et voies veineuses*, 1998.

10 Association Internationale pour l'Etude de la Douleur. Sub-committee on taxonomy of pain terms : a list of definitions and notes on usage. *Pain* 1979 ; 6 : 249-252

11 Twycross, G.M. The management of terminal illness. Londres, Edward Arnold, 1985.

12 Foley, K.M. Pain syndromes in patients with cancer. In : Bonica, J.J. & Ventafridda, V., réd. *Advances in cancer research and therapy*, vol. 2. New-York, Raven Press, 1979, 59-75

13 Organisation mondiale de la santé. *Nature de la douleur cancéreuse* in *Traitement de la douleur cancéreuse*, tirage spécial effectué pour les laboratoires UPSA, 1987.

14 Standards, Options et recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). *Utilisation des anti-émétiques en cancérologie*, 1998.

15 Bodey GP., Buckley M., Sathe YS., Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Annals of Internal Medicine* 1996 ; 64(2) : 328-340

16 Data on file, Amgen-Roche

17 Trillet-Lenoir V, Grenn JA, Manegold C et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *European Journal of Cancer*

18 Egrie JC, Browne Jk. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001 ;84 (suppl 1) :3-10.

19 PubMed : <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>

20 ANAES. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie à domicile-Consensus formalisé de professionnels. Septembre 2003.

21 Circulaire de la direction générale de la santé N°381 du 2 mars 1990.

22 Y. Rustum. D'après la communication orale « Metabolic modulation of pyrimidines : biochemical, pharmacological and molecular rationale » (*Symposium Lederle Bruxelles - 5 octobre 1991*).

23 Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D., Navarro M., James R.D., Karasek P., Jandik P., Iveson T., Carmichael J., Alaki M., Gruia G., Awad L., Rougier P. A randomised multicentre trial comparing Irinotecan in combination with 5-Fluorouracil and Folinic Acid (Fluorouracil/FA) to the same schedule of

Fluorouracil/FA alone in first line palliative chemotherapy of patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 355 :1041-1047 March 25, 2000.

24 Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX or the reverse sequence in advanced Colorectal Cancer: A randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004, 22, 229-37.

25 Bernard Selke, Isabelle Durand, Jean-Pierre Marissal, Delphine Chevalier, Thérèse Lebrun. Coût du cancer colorectal en France en 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ;27 :22-27.