



HAL
open science

Amélioration des modalités d'administration du 5-fluorouracile, en perfusion continue, chez les patients atteints de cancer colorectal et pris en charge sur le groupe hospitalier sud du CHU de Bordeaux

Soizic Leymond

► **To cite this version:**

Soizic Leymond. Amélioration des modalités d'administration du 5-fluorouracile, en perfusion continue, chez les patients atteints de cancer colorectal et pris en charge sur le groupe hospitalier sud du CHU de Bordeaux. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01169871

HAL Id: dumas-01169871

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01169871>

Submitted on 30 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse n°43

THESE pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Après soutenance
DU MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 avril 2015 à Pessac

Par Soizic LEYMOND Née VANDIERDONCK

Née le 18 mai 1986 à Lille

AMELIORATION DES MODALITES D'ADMINISTRATION DU
5-FLUOROURACILE EN PERFUSION CONTINUE CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL ET PRIS EN CHARGE SUR LE
GROUPE HOSPITALIER SUD DU CHU DE BORDEAUX

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Aude BERRONEAU

JURY

Mme D. BREILH, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier	Présidente
M J.M. CANONGE, Praticien Hospitalier	Membre
M T. COUFFINHAL, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier	Membre
Mme S. CRAUSTE-MANCIET, Maître de Conférences et Praticien Hospitalier	Membre
Mme M.C. SAUX, Professeur Emérite des Universités et Praticien Hospitalier	Membre
M E. TERREBONNE, Praticien Hospitalier	Membre

Remerciements

A la présidente du jury,

Madame le Professeur Dominique BREILH,

Professeur des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier

Chef de service de la pharmacie Groupe Hospitalier Sud

Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de m'avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vos enseignements, votre rigueur scientifique et vos conseils ont contribué, tout au long de cet internat, à mon enrichissement professionnel.

Vos engagements dans tous vos travaux sont, pour moi, un modèle de dynamisme.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon plus profond respect et l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Madame le Docteur Aude BERRONEAU,

Pharmacien Praticien Hospitalier

Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Tu m'as fait le très grand honneur de diriger ce travail et tu y as largement contribué en me prodiguant de précieux conseils tout au long de son élaboration.

Merci pour tes relectures car ce mémoire ne serait pas le même sans toi. Merci également pour ta disponibilité sans faille.

Merci de m'avoir permis de m'impliquer dans de nombreux projets, tous plus intéressants les uns que les autres, et notamment dans ce projet de thèse qui fût passionnant. Tu n'as pas hésité à me faire confiance et pour cela, je te témoigne une profonde reconnaissance.

Je te remercie également de m'avoir fait partager tes nombreuses connaissances ainsi que ton expérience, ce qui a contribué à mon épanouissement professionnel.

Sois assurée de mon admiration la plus sincère.

A Madame le Professeur Marie-Claude SAUX

Professeur Emérite des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier

Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Dès ma cinquième année d'étude, en tant qu'externe en Pharmacie, vous avez su m'accueillir chaleureusement dans votre service de Pharmacie du Groupe Hospitalier Sud.

Durant ces 6 dernières années, vous avez toujours été présente pour moi, en prenant le temps de me recevoir, de m'écouter et de me conseiller avec bienveillance.

Vous avez su partager votre immense savoir et me prodiguer de nombreux conseils

Vous avez accepté mes choix, sans aucun jugement et m'avez permis de m'épanouir dans ma vie professionnelle. Pour cela je vous en remercie.

Vous êtes une personne de qualité, comme on en rencontre peu dans une vie professionnelle.

Vous êtes un modèle pour moi.

C'est un réel honneur que vous me faites en acceptant de siéger à mon jury de thèse.

Soyez assurée de de mon immense considération et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL

Professeur des Universités, Médecin Praticien Hospitalier

Chef de service du CEPTA

Directeur de l'INSERM unité 1034

Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Un très grand merci d'avoir accepté, si spontanément, de siéger à mon jury de thèse. Je suis sincèrement heureuse de pouvoir clôturer ces années d'internat en votre présence.

Je vous remercie d'avoir toujours été présent lors des différents semestres que j'ai effectués dans votre laboratoire, pour votre enthousiasme à la réalisation des différents projets que j'ai menés et pour votre soutien tout au long de ces années.

Soyez assuré de mon profond respect ainsi que de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Eric TERREBONNE

Médecin Praticien Hospitalier

Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Je tiens à vous témoigner tout ma reconnaissance pour votre aide dans les différents projets que j'ai souhaité mettre en œuvre dans votre service et particulièrement pour ce projet de thèse. Vous avez toujours su être disponible, attentif et enthousiaste, toujours présent pour répondre à mes questions.

Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Sylvie CRAUSTE-MANCIET

Maître de Conférences des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier

Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté avec gentillesse de faire partie de ce jury.

Soyez assurée de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Jean-Marie CANONGE

Pharmacien Praticien Hospitalier

Chef de département de Pharmacie de l'Oncopole

Institut Universitaire du Cancer, CHU de Toulouse

Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger à mon jury de thèse et je vous remercie très sincèrement de l'intérêt que vous avez témoigné à l'égard de ce travail.

A Tiphaine Ragueneil,

Merci pour tout : votre implication, votre présence et votre soutien sans faille tout au long de ce travail ; de m'avoir si bien accueillie et intégrée auprès de vos équipes, dans votre service. Je suis ravie d'avoir pu échanger avec vous ces derniers mois, ce fut très enrichissant. Je mettrais tout en œuvre pour que ce projet perdure à mon départ.

L'équipe de la PUI de Haut-Lévêque,

A Monsieur S, merci d'avoir essayé de me transmettre ton immense savoir (ce ne fut pas simple, je le reconnais !). Merci pour ta gentillesse, ton humeur taquine au quotidien et tous ces surnoms que tu m'as donnés durant ces 6 mois aux chimios. J'en garderais un excellent souvenir.

A tous les pharmaciens, merci pour vos conseils et votre aide précieuse tout au long de ces années d'internat.

A tous les préparateurs, aides et magasiniers, je ne vous cite pas tous car j'en oublierai forcément ! Merci pour votre accueil, votre gentillesse durant toutes ces années, la bonne ambiance au quotidien... Je garderai un excellent souvenir de cette PUI et c'est grâce à vous !

L'équipe de l'INSERM U1034,

A Alain, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe et de m'y avoir si bien intégrée. Je vous suis d'une immense reconnaissance pour votre compréhension ainsi que votre soutien lors de mon départ.

A Marie-Ange, merci pour ta gentillesse et ton soutien pendant ces années « recherche ». Tes précieux conseils et ton aide m'ont été indispensables. Merci pour ta bonne humeur, tous ces bons moments partagés au labo mais aussi en dehors. Et merci, à toi aussi, d'avoir si bien compris mes choix et de m'avoir soutenue.

A Nathalie et Yu, votre amitié du quotidien me manque énormément ! Merci pour votre soutien ainsi que tous ces bons moments passés ensemble.

A Annabel, Claire, Raj, Catherine, Isabelle, Jérôme, Christelle et tous les autres, merci pour tout.

L'équipe de la PDMS,

A Monsieur Philip, merci pour votre accueil et votre gentillesse tout au long de ce stage.

A Isabelle, un immense merci pour votre confiance, votre gentillesse et pour avoir rendu ces dernières semaines d'écriture de manuscrit si facile...

A Bruno, merci pour ta bonne humeur au quotidien, ton aide et ta gentillesse. Mon covoitureur favori !

A Gabie, merci pour toutes ces pauses « clopes » qui ont su me reconforter dans les moments difficiles, pour ta présence au quotidien, ces derniers mois, qui m'a été d'un grand soutien.

A mes co-internes, Gabie, Corentin, Dorian et Emérentienne, merci pour ces fou-rires et toutes vos bêtises du quotidien qui ont rendu ces 6 derniers mois inoubliables. Vous êtes ma « bonne surprise » de fin d'internat ! Merci pour cela.

A tous les autres, Sylvie, Sami, Xavier, Caroline, Marie, Béné, Hélène, Corinne, Delphine, merci à tous pour vos conseils, votre aide et votre gentillesse.

La famille,

A Maman, Papa, merci d'avoir toujours su être là pour moi. Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années. Merci de m'avoir transmis toutes ces valeurs qui font de moi la personne que je suis devenue aujourd'hui. Avec tout mon amour.

A Caca, merci pour tout. Merci d'être toi et d'être là pour moi. Merci pour ta franchise, tes coups de gueule mais aussi pour ton amour et ta confiance. Merci pour ces fou-rires infinis et tes nombreux conseils. Tu es ma petite sœur adorée et ma meilleure amie. Ne change jamais.

A Mamie, merci d'être là pour moi.

A Popo, merci pour tout ce que tu as fait pour nous ces derniers mois. Je pense que sans toi, ce manuscrit n'existerait pas. Tu as vraiment été d'un soutien et d'une gentillesse sans faille. Tu es une personne exceptionnelle, ne l'oublies jamais.

A Baptou, mon baby-sitter favori ! Merci pour ces soirées ciné et resto que tu nous as offertes ! Et merci pour ta présence dès que nous en avons besoin.

A Benji, merci pour ta bonne humeur et pour ta délicate attention.

A Laurence et Régis, merci pour votre soutien et pour vos encouragements qui m'ont été très précieux depuis toutes ces années.

A Marielle et Yves, merci d'avoir été présents pour moi.

A Mami et Papi, merci pour tout ce que vous avez pu faire pour nous. Vos bons petits plats, votre soutien sans faille au quotidien et votre gentillesse durant toutes ces années. Les gardes malades attirés de Margot ! Merci pour tout.

Les copines de fac,

A Nelly et Stéphanie, depuis la première année de fac, vous avez toujours été là, dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour votre soutien sans faille et pour tous ces moments que nous avons partagés et que nous partagerons.

Les Libournaises,

A Magratelle, faut que je parle de toi sinon tu ne viendras pas à ma soutenance ! Merci pour ton petit grain de folie. Merci pour toutes les bêtises que tu peux raconter et qui rendent le monde plus drôle. Tu me manques depuis que tu es partie si loin, là-bas dans le froid de Libourne !

A Morgane, ta gentillesse et ta bonne humeur perpétuelle me manquent. Heureusement qu'il y a le DU ! Merci pour ces 6 mois inoubliables et pour m'avoir écoutée râler patiemment sans jamais t'en plaindre.

La Team Labo,

Marion, Etienne, Tanoushka et Sam, merci pour ces 6 mois extraordinaires. Je ne sais pas ce que j'aurai fait sans vous. Vous avez égayé mon quotidien, merci pour tout.

La team Pharmaco, Toxico et PV,

A Marie-Agnes, Adeline, Dorothée et Florence, merci les filles pour cette première année d'internat passée ensemble. Elle restera, à mes yeux, inoubliable.

Les Limougeauds Néo-Zélandais,

A Samantha, je ne sais même pas par où commencer. J'ai fait deux rencontres exceptionnelles pendant cet internat, et tu es l'une d'entre elles. Merci d'être présente pour moi, à toute heure du jour comme de la nuit (bon c'est vrai le décalage horaire, ça facilite les choses !). Merci pour ta franchise, pour tes nombreux conseils, ton soutien sans faille, et pour ton amitié précieuse. Dans ma vie, il y aura eu un « avant » et un « après » Samantha. Tu m'as appris à ne pas me laisser marcher sur les pieds et à retrouver une confiance en moi que j'avais perdue depuis bien longtemps. Tu es une véritable amie et je ne suis pas prête de te laisser partir, même si tu cours aux 4 coins du monde. Avec mon amitié la plus sincère.

A Jeremy, merci pour ton soutien permanent. Tu sais toujours trouver les mots qu'il faut, quand il le faut. Je ne sais pas si tu le sais, mais tu es quelqu'un d'exceptionnel. Je suis contente que Sam m'ait mise sur ta route. Toi non plus je ne te laisserais pas te sauver !

Un immense merci à tous les deux pour vos nombreuses relectures, vos commentaires interminables, d'avoir travaillé sans relâche sous la pluie, au bord de la route, afin que ce manuscrit soit ce qu'il est aujourd'hui. Le couple « tatillon mais adorable », vous vous êtes bien trouvés ! Je vous adore à un point que vous ne pouvez pas imaginer !

Les Limougeauds,

A Dorothée. Tu l'as bien compris, la deuxième rencontre exceptionnelle, c'est toi. Toi la « peste » de pharmaco ! Tu es la personne la plus douce et gentille que je connaisse. Tu as toujours su être là pour moi. Tu sais faire preuve d'une écoute toujours bienveillante, pour me rassurer ou me remonter le moral. Rares sont les personnes aussi précieuses pour moi. Ce n'est pas par hasard que je t'ai choisie comme marraine de Margot. L'adage « loin des yeux, loin du cœur » ne fonctionne pas et ne fonctionnera jamais entre nous. Alors que ce soit, Limoges, Toulouse, Nice ou je ne sais où, je ne risque pas te lâcher, toi, ma sœur de cœur.

Mes amours,

A Margot, merci pour tout cet amour que tu as fait naître en moi. La vie avec toi, même si elle est plus compliquée, est infiniment plus belle. Merci d'occuper la majorité de mes pensées et de me permettre de ne pas m'attarder sur des détails insignifiants. Toi et ton père, êtes ce qu'il y a de plus cher dans ma vie. Je t'aime.

A Maxime, merci pour tout ce que tu es. Merci pour tes valeurs, ton amour et ta patience à mon égard. Oui parce que de la patience, il en a fallu pour me supporter depuis toutes ces années. Et je pense que tu ne démentiras pas si je dis que j'ai terminé mes études en apothéose, avec ces derniers mois, la tête plongée dans mon ordinateur. Tu as su prendre soin de moi et t'accommoder de mes humeurs en montagnes russes. Tu as su prendre soins de notre fille également. Tu as toujours été là pour moi et je sais avec certitude que cela sera toujours le cas. Tu es une très belle personne : tu es honnête, courageux et vivre à tes côtés me rend meilleure jour après jour. Je ne te remercierais jamais assez pour tout ce que tu représentes pour moi.

Tu es un papa et un mari extraordinaire. Ne l'oublie jamais.

Je t'aime tendrement.

Liste des figures

Figure 1 : Incidence et mortalité du CCR en fonction de l'âge en 2012.....	23
Figure 2 : Origine des CCR.....	24
Figure 3 : Dispositifs médicaux permettant l'administration par voie veineuse centrale	38
Figure 4: Structure du 5-fluorouracile.....	39
Figure 5: Schéma du protocole LV5FU2 simplifié (De Gramont)	42
Figure 6: Pompe à perfusion utilisée pour l'administration du 5-fluorouracile en perfusion continue sur le CHU de Bordeaux.....	43
Figure 7: Diffuseur à membrane élastomérique utilisé pour l'administration du 5-fluorouracile en perfusion continue sur le GHSA du CHU de Bordeaux	44
Figure 8: Métabolisme intracellulaire du 5-fluorouracile	45
Figure 9 : Nombre de préparations de 5-fluorouracile en perfusion continue réalisées sur le GHS du CHU de Bordeaux, de 2011 à 2014.....	50
Figure 10 : Equipement pour la préparation des cytotoxiques de l'URC du GHS	62
Figure 11 : Circuit du PSAD dans le cas de la prise en charge d'un patient traité par du 5-fluorouracile en ambulatoire	64
Figure 12 : Aiguille de Huber de type II implantée dans une CIP.....	79
Figure 13 : Evaluation de la satisfaction des préparateurs hospitaliers de l'URC	94
Figure 14 : Evaluation de la satisfaction des IDE du service hospitalier.....	95
Figure 15 : Evaluation de la satisfaction des patients	96
Figure 16 : Evaluation de la satisfaction des IDE à domicile	97

Liste des tableaux

Tableau I : Principaux indicateurs en 2012 pour le CCR	22
Tableau II : Présentation des différentes spécialités à base de 5-fluorouracile.....	40
Tableau III : Conservation des différentes spécialités à base de 5-fluorouracile.....	48
Tableau IV : Nombre de patients pour lesquels a été prescrit du 5-fluorouracile en perfusion continue sur le GHS du CHU de Bordeaux, de 2011 à 2014	50
Tableau V : Liste du matériel nécessaire à l'administration du 5-fluorouracile par pompe à perfusion continue	80
Tableau VI : Avantages et inconvénients des deux dispositifs permettant une administration en perfusion continue	84
Tableau VII : Prise en charge globale des deux dispositifs permettant une administration en perfusion continue	85
Tableau VIII : Les différentes pompes permettant la perfusion continue en ambulatoire de cytotoxiques et leurs principales utilisations sur le CHU de Bordeaux.	87
Tableau IX : Caractéristiques techniques des pompes à perfusion 1 et 2.....	88
Tableau X : Caractéristiques techniques des pompes à perfusion 3, 4 et 5	89
Tableau XI : Design de la partie 1 de l'étude comparant l'utilisation des différentes pompes à perfusion pour l'administration de 5-fluorouracile en ambulatoire	92

Sommaire

Remerciements.....	3
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	11
Sommaire.....	12
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	19
<u>Partie 1</u> : Introduction sur le cancer colorectal et sur le traitement par 5-fluorouracile sur le GHS du CHU de Bordeaux.....	21
I. Le cancer colorectal	22
1 Le CCR : épidémiologie et histoire naturelle de la maladie	22
2 Causes et facteurs de risque du CCR	24
2.1 Facteurs de risque liés à l'âge	24
2.2 Facteurs de risque liés à une mutation génétique.....	24
2.3 Facteurs de risque lié à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)	25
2.4 Facteurs de risque liés à un antécédent familial ou personnel d'adénome ou de cancer colorectal	25
2.5 Facteurs de risques liés au mode de vie	25
3 Les niveaux de risque.....	26
3.1 Les sujets à risque moyen de développer un CCR.....	26
3.2 Les sujets à risque élevé de développer un CCR	26
3.3 Les sujets à risque très élevé de développer un CCR.....	26
4 Dépistage du CCR.....	26
5 Diagnostic.....	27
5.1 Circonstances de découverte.....	27
5.2 Bilan initial.....	28
5.3 Bilan d'extension	28
5.4 Classification TNM.....	29
5.5 Bilan pré-thérapeutique.....	29
6 Prise en charge thérapeutique.....	29
6.1 Les traitements non médicamenteux.....	30
6.1.1 La chirurgie	30

6.1.2	Examen anatomopathologique	30
6.1.3	La radiothérapie.....	31
6.2	La chimiothérapie	31
6.2.1	Les médicaments	31
6.2.2	Objectifs du traitement	34
6.2.3	Critères de choix du traitement	34
6.2.4	Stratégie thérapeutique”	34
6.2.5	Les protocoles de chimiothérapie.....	36
6.2.6	Voie d’administration de la chimiothérapie	37
II.	Le 5-Fluorouracile.....	39
1	Historique.....	39
2	Nomenclature et classe thérapeutique.....	39
3	Caractéristiques chimiques du 5-fluorouracile	39
4	Présentation pharmaceutique	40
5	Mécanisme d’action et propriétés pharmacologiques.....	40
6	Indications.....	41
7	Posologie.....	41
7.1	Posologie en monothérapie	41
7.2	Posologie en association	41
7.3	Posologie chez les patients traités dans les services d’hépto-gastroentérologie sur le CHU de Bordeaux.....	41
8	Mode d’administration	42
8.1	Administration en bolus.....	42
8.2	Administration en perfusion continue.....	42
8.2.1	Les systèmes actifs de perfusion : les pompes volumétriques ambulatoires.....	42
8.2.2	Les diffuseurs à membrane élastomérique	43
9	Pharmacocinétique.....	44
10	Contre-indications.....	45
11	Interactions médicamenteuses.....	45
12	Effets indésirables	46
13	Mises en garde	46
14	Précaution d’emploi	47

15	Données pharmaceutiques	47
15.1	Liste des excipients.....	47
15.2	Incompatibilités	47
15.3	Durées et conditions de stabilités physicochimiques.....	48
15.3.1	Avant dilution	48
15.3.2	Après dilution	48
15.3.3	Recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO)....	48
16	Données administratives	49
III.	Bilan de l'utilisation du 5-fluorouracile sur le Groupe Hospitalier Sud du CHU de Bordeaux	50
1	Evolution des consommations sur les quatre dernières années	50
2	Analyse détaillée de 2014	51
2.1	Objectif	51
2.2	Matériels et méthodes	51
2.3	Résultats.....	51
2.4	Conclusion et discussion.....	51
Partie 2: Parcours de soins du patient atteint de CCR et traité par 5-fluorouracile sur le GHS du CHU de Bordeaux		
I.	Parcours de soins du patient atteint de cancer colorectal	54
1	Diagnostic du CCR	54
2	Réunions de concertation pluridisciplinaires	54
3	Le dispositif d'annonce	55
3.1	L'annonce du cancer par le corps médical.....	55
3.2	Le temps d'accompagnement de l'annonce par un soignant	55
3.3	Le temps de soutien du patient.....	56
3.4	Le temps d'articulation avec la médecine de ville	56
4	Les cures de chimiothérapie	56
4.1	La première cure	56
4.2	Les cures suivantes	56
II.	Le circuit hospitalier des chimiothérapies	58
1	Prescription du 5-fluorouracile	58
2	Préparation du 5-fluorouracile	59

2.1	Validation pharmaceutique de la prescription.....	59
2.2	Préparation des poches de chimiothérapie	60
2.3	Traçabilité et envoi dans les services	61
2.4	Les locaux et l'équipement	61
3	Administration du 5-fluorouracile.....	62
III.	Retour à domicile du patient : les acteurs libéraux.....	63
1	Le retour à domicile	63
2	Les prestataires de santé à domicile	63
2.1	Généralités	63
2.2	Le circuit et rôles du prestataire de santé à domicile	64
2.3	Code de bonnes pratiques des PSAD.....	65
2.3.1	Relations avec les patients et leur entourage.....	66
2.3.2	Relations avec les professionnels de santé	67
2.3.3	Relations avec les organismes payeurs	67
2.3.4	Relations entre prestataires.....	67
2.3.5	Respect de l'environnement et développement durable.....	68
3	Prise en charge par l'IDE à domicile.....	68
4	Prise en charge par le médecin généraliste	68
IV.	Dysfonctionnements rencontrés dans ce parcours de soins.....	69
1	Libre choix du PSAD par le patient.....	69
2	Composition du kit de matériel nécessaire à l'administration en perfusion continue de la chimiothérapie par 5-fluorouracile	70
3	Non-conformité des prescriptions.....	70
4	Préparation hospitalière des fabrications de poches de 5-fluorouracile	71
5	Utilisation des pompes à perfusion	72
6	Retentissement de ces dysfonctionnements sur les patients	72
6.1	Impact sur les patients.....	72
6.2	Impact sur le service public hospitalier.....	73
6.2.1	Impact sur le service de soins.....	73
6.2.2	Impact économique	73
6.2.3	Impact juridique	74
7	Conclusion et perspectives.....	74

Partie 3: Axes et propositions d'amélioration pour la prise en charge des patients atteints de CCR et traités par le 5-fluorouracile en perfusion continue.....	76
I. Groupe de travail	77
1 Composition du GTP	77
2 Objectifs du GTP.....	77
3 Elargissement du GTP	78
II. Les différentes actions d'amélioration mises en place	79
1 Composition du kit de chimiothérapie	79
2 Ordonnance unique de sortie	81
2.1 Généralités	81
2.2 Rédaction d'une ordonnance unique.....	81
3 Le choix de la pompe à perfusion.....	83
3.1 Diffuseur portable stérile vs Pompe à perfusion ambulatoire.....	83
3.2 La pompe à perfusion.....	85
3.3 Les différentes pompes	86
3.4 Procédure de choix.....	87
3.4.1 Présentation du matériel.....	87
3.4.2 Rédaction des fiches d'évaluation.....	87
3.4.3 Sélection des pompes à tester.....	90
3.5 Tests des pompes chez des patients	91
3.5.1 Matériel et méthodologie	91
3.5.2 Résultats préliminaires	92
3.5.3 Conclusion.....	97
3.6 Perspectives.....	98
4 Autres améliorations	98
4.1 Rédaction du cahier des charges	98
4.2 Lien ville - hôpital.....	100
Conclusion.....	101
Bibliographie.....	102
Annexes.....	106
Serment de Galien.....	123

Liste des abréviations

5-FdUMP : 5-fluorodéoxyuridine monophosphate
5-FUMP : 5-fluorouridine monophosphate
5-FUTP : 5-fluorouridine triphosphate
ACE : antigène carcino-embryonnaire
AMM : autorisation de mise sur le marché
AND : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
BPP : bonnes pratiques de préparation
BRAF : B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
CCR : cancer colorectal
CHU : centre hospitalier universitaire
CIP : chambre à cathéter implantable
CNAMTS : caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CPAM : caisse primaire d'assurance maladie
DASRI : déchets d'activités de soins à risques infectieux
DM : dispositif médical
DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase
DTMP : désoxythymidine monophosphate
EGF : epidermal growth factor
EGFR : epidermal growth factor receptor
 γ GT : gammaglutamyl transférase
GHS : groupe hospitalier sud
GHSA : groupe hospitalier Saint-andré
GTP : groupe de travail pluridisciplinaire
HAS : haute autorité de santé
HCl : acide chlorydrique
HDJ : hôpital de jour
HGE : hépato-gastroentérologie
HPLC : chromatographie liquide haute performance
IDE : infirmier diplômé d'état
IP : intervention pharmaceutique
KRAS : kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LPPR : liste des produits et prestations remboursables
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

PC : personal computer

PPS : programme personnalisé de soins

PSAD : prestataires de santé à domicile

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SFPC : société française de pharmacie clinique

TAS : temps d'accompagnement de l'annonce par un soignant

TNM : tumor node metastasis

URC : unité de reconstitution des chimiothérapies

Introduction

On observe actuellement, en France, un allongement de l'espérance de vie et une augmentation de la prévalence des maladies chroniques¹, notamment des pathologies cancéreuses. De ce fait, elles deviennent les principales causes de morbidité, d'invalidité et de mortalité des individus, et représentent une part importante des besoins et des coûts de soins de santé.

Dans l'action 2.20 du plan cancer 2014 - 2019², il est fait mention que « les évolutions du parcours de soins des patients atteints de cancer favorisent les prises en charge à domicile ». Il s'agit d'une attente forte des patients puisqu'ils déclarent préférer être soignés et vieillir chez eux, et non pas à l'hôpital ou en maison de retraite³. Cela répond également à la demande des autorités de santé qui souhaitent limiter, quand c'est possible, le recours à l'hospitalisation. Ainsi l'hôpital peut se recentrer sur son cœur de métier, le traitement des maladies aiguës et complexes, et les payeurs peuvent mieux maîtriser les coûts globaux de santé.

La prise en charge de la plupart des patients atteints de cancer colorectal (CCR) sur le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, s'effectue sur ce mode de fonctionnement. Il y a d'abord initiation des chimiothérapies à l'hôpital dans le cadre d'une séance, puis la poursuite du traitement à domicile pour la perfusion continue du 5-fluorouracile sur 46 heures, à l'aide d'un dispositif médical fourni par un prestataire de santé à domicile (PSAD). Devant la constatation de dysfonctionnements liés au système d'administration du 5-fluorouracile en continu d'une part, des problématiques de relation avec les PSAD d'autre part, mais aussi des interrogations de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) sur les facturations présentées par les PSAD, nous avons analysé le parcours du patient atteint de CCR sur le Groupe Hospitalier Sud (GHS). Nous avons donc confirmé ces problématiques et mis en place des actions visant à leur amélioration. S'agissant d'un médicament cytotoxique, donc à haut risque pour les patients et le personnel soignant, il y a d'autant plus une nécessité de mettre en place un parcours de soins cohérent, que ce soit à l'hôpital ou au domicile du patient, ceci supposant une coordination forte entre les acteurs libéraux et hospitaliers, ainsi que l'implication des patients.

¹ Kinsellaand, K., He, W., « An Aging World: 2008 ». International Population Reports. 2009.

² Plan cancer 2014-2019. « 1er rapport au Président de la République ». Février 2015.

³ King, M. T., Hall, J., Caleo, S., et al., Home or hospital? An evaluation of the costs, preferences, and outcomes of domiciliary chemotherapy. Int J Health Serv. 2000. 30: p. 557-579.

Par ailleurs, d'ici juillet 2016, une restructuration du pôle d'hépatogastroentérologie (HGE) est attendue, avec un regroupement sur le site du GHS. Or, sur les deux sites d'oncologie digestive du CHU, le GHS et le Groupe Hospitalier Saint-André (GHSA), les pratiques actuelles concernant la prise en charge de ces patients traités par du 5-fluorouracile en perfusion continue sont différentes. Il sera donc indispensable d'harmoniser ce circuit afin de le rendre le plus sécurisant et efficient possible.

Dans cette optique, il était d'abord nécessaire d'harmoniser les pratiques au sein même du GHS. Ce fût donc l'objectif principal de ce travail. Mais, nous avons toujours gardé à l'esprit la nécessité de pouvoir l'étendre au projet du regroupement.

Partie 1

Introduction sur le CCR et sur le traitement par 5-fluorouracile sur le GHS du CHU de Bordeaux

I. Le cancer colorectal

1 Le CCR : épidémiologie et histoire naturelle de la maladie

Le CCR représente un des cancers solides les plus retrouvés dans le monde. En France, il est le 3^{ème} cancer en termes de fréquence et le 2^{ème} en termes de mortalité. La maladie touche des personnes âgées de plus de 50 ans dans 95,0 % des cas avec un âge moyen au moment du diagnostic de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes⁴.

En 2012, le nombre de nouveaux cas estimés de CCR était de 42 152, les deux sexes confondus. L'incidence était de 38,4 chez l'homme et de 23,7 chez la femme pour 100 000 habitants (taux standardisés à la population mondiale). Par ailleurs, avec 17 722 décès en 2012, dont 52,0 % chez l'homme, on observe des taux de mortalités (standardisés à la population mondiale) de 13,3 % chez l'homme et de 7,9 % chez la femme pour 100 000 habitants⁵ (Tableau I et Figure 1).

Tableau I : Principaux indicateurs en 2012 pour le CCR⁵

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	75,2	57,4	38,4	23 226
	Femme	57,7	35,1	23,7	18 926
Mortalité	Homme	30,0	21,2	13,3	9 275
	Femme	25,7	12,6	7,9	8 447

⁴ Mazeau-Woynar, V., Cerf, N., Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. 2010.

⁵ Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., et al., Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 – Partie 1 : tumeurs solides. 2013.

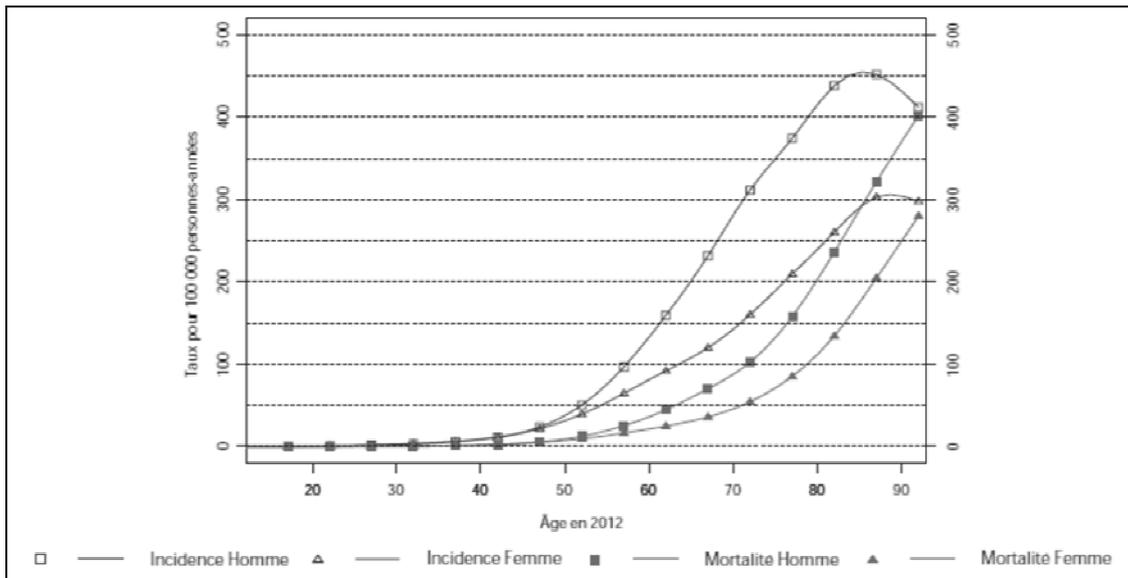


Figure 1 : Incidence et mortalité du CCR en fonction de l'âge en 2012⁶

La survie des patients ayant un CCR dépend de différents facteurs pronostiques dont :

- le stade du cancer ;
- l'atteinte ganglionnaire ;
- la présence de métastases ;
- la précocité du traitement ;
- la profondeur de l'envahissement pariétal et l'existence d'une invasion par contiguïté aux organes de voisinage.

Le taux de survie relative à 5 ans varie en fonction de la classification TNM (Tumor Node Metastasis) (Annexe 1)⁷ :

- 94,0 % pour les cancers diagnostiqués au stade I ;
- 80,0 % au stade II ;
- 47,0 % au stade III ;
- 5,0 % au stade IV. ;

Environ 95,0 % des CCR sont des adénocarcinomes⁸. Dans la grande majorité des cas (60,0 à 80,0 %), ils se développent à partir d'un adénome se présentant, le plus souvent, sous la forme d'un polype. Le risque de transformation maligne varie en fonction de la taille, de

⁶ Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., et al., Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 – Partie 1 : tumeurs solides. 2013

⁷ HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. 2013.

⁸ HAS. Guide affection longue durée. Cancer colorectal et adénocarcinome. 2012.

l'importance de la composante villositaire au sein de l'adénome et du degré de dysplasie. La transformation se fait sur une durée de quelques mois à plusieurs années. La répartition des CCR, selon leur localisation, est la suivante : côlon distal 20,0 %, côlon proximal 40,0 % et rectum 40,0 %⁸.

2 Causes et facteurs de risque du CCR

Malgré les progrès de la médecine qui ont permis de mieux connaître les mécanismes de développement des cancers, l'étiologie du CCR n'est pas parfaitement déterminée. Ils peuvent être d'apparition sporadique (70,0 % des cas), survenir dans un contexte familial (25,0 % des cas) ou sur un terrain de prédisposition génétique (5,0 % des cas) (Figure 2). Cependant il existe certains facteurs de risque connus.

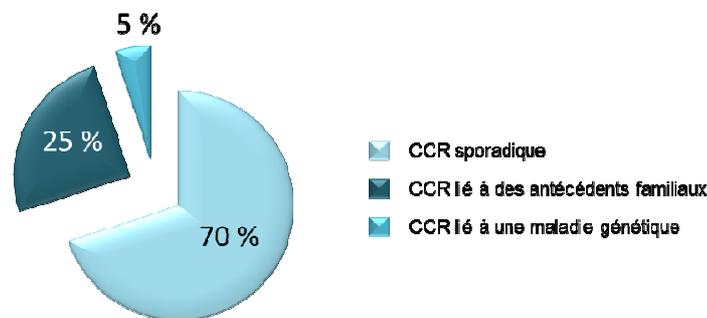


Figure 2 : Origine des CCR⁹

2.1 Facteurs de risque liés à l'âge

L'âge supérieur à 50 ans est le principal facteur de risque de CCR.

2.2 Facteurs de risque liés à une mutation génétique

Deux affections génétiques prédisposent au CCR : il s'agit du syndrome de Lynch et de la polypose adénomateuse familiale. Concernant le syndrome de Lynch, 80,0 % des personnes atteintes présenteront un CCR¹⁰. La polypose adénomateuse familiale est caractérisée par la présence de centaines d'adénomes au niveau du côlon ou du rectum. En l'absence de traitement, le risque de CCR est de 100,0 %¹¹.

⁹ HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. 2013.

¹⁰ Olschwang, S., Cancer du côlon héréditaire non polyposique (syndrome HNPCC). Encyclopédie Orphanet. 2004.

¹¹ Bercovich, D., Half, E., Rozen, P., La polypose adénomateuse familiale. Encyclopédie Orphanet. 2009.

2.3 Facteurs de risque lié à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

Les MICI regroupent deux maladies : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. L'incidence du CCR chez les patients présentant une maladie de Crohn depuis 10 ans serait de 2,9 %, 5,6 % chez les patients diagnostiqués depuis 20 ans et 8,3 % pour ceux diagnostiqués depuis 30 ans¹². Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique, ces taux seraient de 2,0 % après 10 ans, 8,0 % après 20 ans et 18,0 % après 30 ans d'évolution¹³.

2.4 Facteurs de risque liés à un antécédent familial ou personnel d'adénome ou de cancer colorectal

Les antécédents familiaux ou personnels de CCR et d'adénome colorectal sont des facteurs de risque important de développer un CCR¹⁴.

2.5 Facteurs de risques liés au mode de vie

- La consommation d'alcool augmente le risque de CCR. En effet, un apport de 30 g par jour d'alcool est associé à une augmentation de 16,0 % du risque, et une consommation de 45 g par jour élève ce risque de 41,0 %¹⁵. Les mécanismes en jeu sont la carence en folate et la métabolisation de l'alcool en acétaldéhyde ;
- Le tabagisme augmente le risque de CCR d'autant plus que le nombre d'années de tabagisme, le nombre de cigarettes par jour et le nombre de paquets/année sont élevés ;
- L'augmentation de l'indice de masse corporelle de 5kg/m² augmente le risque de CCR de 1,24 chez les hommes¹⁶. Les mécanismes en jeu sont l'augmentation des taux endogènes de certaines hormones et de facteurs de croissance favorisant la cancérogénèse, en agissant sur la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules.

¹² Canavan, C., Abrams, K. R., Mayberry, J., Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006. 23: p. 1097-1104.

¹³ Eaden, J. A., Abrams, K. R., Mayberry, J. F., The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001. 48: p. 526-535.

¹⁴ Patel, S. G., Ahnen, D. J., Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012. 14: p. 428-438.

¹⁵ Durko, L., Malecka-Panas, E., Lifestyle modifications and colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2014. 10: p. 45-54.

¹⁶ Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., et al., Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008. 371: p. 569-578.

3 Les niveaux de risque.

On définit trois niveaux de risque de développer un CCR : moyen, élevé ou très élevé. A chaque niveau de risque correspondent des recommandations de suivi adaptées.

3.1 Les sujets à risque moyen de développer un CCR

Ce niveau de risque correspond au risque de la population générale dans son ensemble, l'âge étant le facteur de risque principal. Il s'agit donc des hommes et des femmes de plus de 50 ans qui sont considérés comme des individus à risque moyen de développer un CCR.

3.2 Les sujets à risque élevé de développer un CCR

Le risque élevé de CCR correspond à des hommes et à des femmes ayant des antécédents personnels et/ou familiaux :

- Les sujets ayant un antécédent de CCR ou d'adénome de plus d'un centimètre ;
- Les sujets ayant un antécédent familial au premier degré de CCR ou d'adénome de plus d'un centimètre avant 65 ans ;
- Les sujets avec un ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré de CCR quel que soit l'âge de survenue ;
- Les sujets atteints de MICI étendue et évoluant depuis plus de 10 ans au moment du diagnostic.

3.3 Les sujets à risque très élevé de développer un CCR

Le risque très élevé de CCR concerne :

- Les personnes atteintes de polypose adénomateuse familiale ;
- Les personnes atteintes du syndrome de Lynch.

4 Dépistage du CCR

Le CCR réunit les conditions rendant pertinente la mise en place d'un programme de dépistage organisé en population¹⁷ : il s'agit d'une affection fréquente et grave, présentant une importante variabilité interindividuelle dans son mode d'apparition, dont l'histoire naturelle

¹⁷ Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Gastroenterol Clin Biol. 1998. 22 : p. 205-226.

est lente et connue, et pour laquelle il existe des traitements à un stade précoce. Enfin, il existe des tests de dépistage de la maladie à un stade précoce, simples d'utilisation et ayant un rapport coût-efficacité acceptable.

La mise en place d'un programme national de dépistage organisé a donc été décidée en France en 2006¹⁸. L'âge auquel il faut commencer à le réaliser, le rythme et les modalités de surveillance ou d'investigation, varient selon le niveau de risque des patients.

Concernant les sujets à risque moyen de CCR, le dépistage repose sur :

- La réalisation d'un test de recherche de sang occulte dans les selles (test au gâïac : Hemoccult II[®]), suivi d'un nouveau test dans les 2 ans s'il est négatif et d'une coloscopie en cas de réaction positive ;
- La sensibilisation de ce groupe de population à la nécessité d'une consultation rapide en cas de signes dits « signes d'alerte » entre deux tests de dépistage, à savoir : la présence de sang dans les selles, une douleur abdominale persistante, des troubles du transit persistants ou un amaigrissement inexplicé.

Pour les sujets à risque élevé de CCR présentant 4 à 10 fois plus de risques de développer la maladie, la méthode de dépistage préconisée est la coloscopie, dont la fréquence sera déterminée par le gastroentérologue en fonction des lésions découvertes, du profil et des antécédents du patient.

Les sujets à risque très élevé de CCR doivent être orientés vers une consultation d'oncogénétique. Un suivi spécifique leur sera proposé selon les résultats de l'analyse génétique. L'exploration du côlon se fera par une coloscopie utilisant un colorant (chromocoloscopie) pour améliorer la visibilité des adénomes, notamment les adénomes plans ou présentant un faible relief.

5 Diagnostic

5.1 Circonstances de découverte

Le CCR évolue fréquemment sans symptôme avant-coureur, mais il peut être accompagné de signes cliniques et/ou fonctionnels peu spécifiques. Leur apparition doit néanmoins faire suspecter la maladie, notamment à partir de 50 ans.

¹⁸ Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers publié au Journal Officiel le 21 décembre 2006.

Signes cliniques :

- Une anémie ferriprive sans autre étiologie ;
- Une masse abdominale palpable.

Signes fonctionnels :

- Des rectorragies ou un melæna ;
- Une modification du transit intestinal qui persiste malgré un traitement adapté ;
- Un syndrome rectal ;
- Des douleurs abdominales inexpliquées ;
- Une occlusion intestinale ;
- Un amaigrissement récent inexpliqué.

En 2011, une revue de la littérature a analysé les symptômes pouvant accompagner un CCR et a démontré, pour deux d'entre eux, une association positive avec le CCR : les rectorragies et l'anémie ferriprive¹⁹.

5.2 Bilan initial

Le bilan initial, qui permet de repérer la lésion, s'articule autour de trois éléments : l'interrogatoire, l'examen clinique et la coloscopie totale.

L'interrogatoire précise les facteurs de risque et les comorbidités ainsi que les antécédents personnels et familiaux et leur âge de survenue (trois dernières générations).

L'examen clinique comprend une évaluation de l'état général et nutritionnel du patient, un examen de l'abdomen, des touchers pelviens et une palpation des aires ganglionnaires.

La réalisation d'une coloscopie totale avec biopsies des lésions suspectes est un examen indispensable au diagnostic du CCR. En effet, elle permet de visualiser les parois internes du côlon et de réaliser des prélèvements.

5.3 Bilan d'extension

Le bilan d'extension sert à évaluer la propagation du cancer aux organes proches et/ou lointains, afin de déterminer les possibilités chirurgicales et les traitements médicaux les plus adaptés. Différents examens le constituent :

- Bilan biologique
 - Marqueur tumoral : dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) ;

¹⁹ Astin, M., Griffin, T., Neal, R. D., et al., The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract. 2011. 61: p. e231-e243.

- Hémogramme ;
 - Tests des fonctions rénales et hépatiques.
-
- Bilan d'imagerie : il repose principalement sur la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste. D'autres examens peuvent être utilisés en complément (échographie, IRM hépatique,...).

5.4 Classification TNM

La classification TNM est un système international, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix entre 1943 et 1952, qui permet de classer les cancers selon leur extension anatomique. Plusieurs révisions ont été publiées, la septième étant la dernière édition et datant de 2009²⁰. Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques voisins (N) et à distance pour d'éventuelles métastases (M). Chaque lettre est affectée d'un coefficient. Cette classification permet de distinguer (sur la base de données combinées de l'imagerie, la chirurgie et l'anatomopathologie) les cancers localisés (stades T1 et T2), localement avancés (stades T3 et T4) et métastatiques (Stades M1). Cette classification permet de définir la maladie en fonction de son stade évolutif (Annexe 1).

5.5 Bilan pré-thérapeutique

Ce bilan permet d'évaluer l'état général du patient (classification OMS), et d'identifier ses comorbidités afin d'étudier la faisabilité des différentes options de traitement. Un bilan clinique et nutritionnel est également réalisé. Ces éléments permettront de guider la décision thérapeutique qui est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

6 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du CCR s'organise autour de plusieurs approches qui sont définies en fonction du stade de la tumeur et de l'état du patient. Ces approches sont plus ou moins complémentaires et peuvent être associées.

²⁰ Sobin, L., Gospodarowicz, M., Wittekind, C., TNM : Classification des tumeurs malignes. 7ème Edition. 2010.

6.1 Les traitements non médicamenteux

6.1.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement de base du CCR. Elle consiste en une résection de la zone tumorale. On y associe généralement un curage ganglionnaire. Elle peut être réalisée par chirurgie ouverte ou par cœlioscopie.

La chirurgie à ventre ouvert, encore appelée laparotomie, consiste à ouvrir le ventre pour accéder aux organes. La cœlioscopie, ou laparoscopie, est une technique chirurgicale à ventre fermé au cours de laquelle le chirurgien réalise trois ou quatre incisions au niveau de l'abdomen pour l'insertion d'un système optique ainsi que des instruments chirurgicaux lui permettant ainsi d'accéder aux organes internes. Le système optique est relié à un écran externe permettant au chirurgien d'avoir une vision de la cavité abdominale. La décision de l'abord chirurgical tient compte de l'expérience du chirurgien, du stade de la tumeur, des contre-indications potentielles et des attentes du patient.

6.1.2 Examen anatomopathologique

Il est réalisé sur une pièce d'exérèse. Il précise le type histologique de la tumeur, son stade selon la classification TNM et la qualité des marges de résection. Un maximum de ganglions lymphatiques doit être prélevé et analysé. Il est recommandé de rechercher et d'examiner au moins douze ganglions lymphatiques^{21,22,23}.

Cet examen permet également de rechercher une instabilité des microsatellites en immunohistochimie et/ou en PCR chez les patients de moins de 60 ans ou lorsqu'il existe un antécédent familial au premier degré de syndrome de Lynch. Cette recherche a pour objectif d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique à la recherche d'un syndrome de Lynch. Le résultat de cette recherche peut être un élément décisionnel dans l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

Il permet aussi de rechercher des biomarqueurs pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements : la détermination du statut du gène RAS (KRAS et NRAS exons 2, 3 et 4) tumoral (sur tumeur primitive ou métastases) est obligatoire pour permettre le choix de la stratégie thérapeutique notamment pour les traitements anti-EGFR (le cétuximab, un anticorps monoclonal chimérique et le panitumumab un anticorps monoclonal humain). En effet, la

²¹ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 3: Cancer du côlon. 2011.

²² Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 5 : Cancer du rectum. 2013.

²³ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 4 : Cancer colorectal métastatique. 2014.

présence d'une mutation de ces gènes confère, chez les patients, une résistance à ces traitements et donc leur inefficacité. La recherche d'une mutation V600E du gène BRAF est optionnelle. Elle n'est pas prédictive de « non efficacité » des anti-EGFR et confère uniquement un mauvais pronostic.

6.1.3 La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. Elle est réalisée dans le cancer du tiers inférieur ou moyen du rectum, les adénocarcinomes rectaux étant des tumeurs modérément radiosensibles. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales en administrant la dose nécessaire sur les zones à traiter, tout en épargnant les tissus sains environnants (grêle, côlon sigmoïde, vessie, utérus, ovaires,...). L'avantage principal de la radiothérapie est de réduire le risque de récurrence locale du cancer. La radiosensibilité est dépendante de la dose de rayonnement et de l'association à une chimiothérapie concomitante. La radiothérapie préopératoire est préférée à la radiothérapie postopératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité sur le contrôle local²⁴. La dose peut être délivrée durant une période de 5 semaines (25 séances) ou de 5 jours (5 séances) selon l'avis de la RCP. Dans le premier cas, la chirurgie est réalisée dans un délai de 6 à 8 semaines après la radiothérapie. Dans un second cas, elle est réalisée dans un délai inférieur à 10 jours ou différée (6 semaines).

6.2 La chimiothérapie

6.2.1 Les médicaments

Les protocoles utilisés dans le CCR associent de nombreuses molécules. Celles ayant l'AMM dans cette indication sont principalement : le 5-fluorouracile, l'oxaliplatine, l'irinotécan, la capécitabine, ainsi que des thérapies ciblées (cétuximab, panitumumab et bévécizumab).

6.2.1.1 Les médicaments cytotoxiques

Ces médicaments altèrent le bon fonctionnement des cellules. Ils n'agissent pas uniquement sur le métabolisme des cellules tumorales mais influencent aussi celui des cellules saines,

²⁴ Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004. 351: p. 1731-1740.

responsable de l'apparition de toxicités chez les patients traités. On parle également de chimiothérapies conventionnelles.

Le 5-fluorouracile

Mécanisme d'action : il s'agit d'un analogue des bases pyrimidiques, d'où son incorporation dans l'ADN et l'ARN à la place des nucléotides naturels, ce qui entraîne la mort cellulaire.

Pharmacocinétique : le 5-fluorouracile présente une liaison à l'albumine pouvant aller de 10 à 54 % en fonction de la voie d'administration. Il subit un métabolisme hépatique important, que nous détaillerons par la suite, et est éliminé majoritairement par voie urinaire.

Effets indésirables : les principaux effets indésirables du 5-fluorouracile sont l'apparition d'une pancytopénie, de mucites et d'une toxicité cardiaque (observée lors des administrations en bolus) mais aussi d'un syndrome main-pied (observé lors des perfusions continues).

L'oxaliplatine

Mécanisme d'action : il s'agit d'un agent alkylant, dérivé du platine. Il va former des liaisons covalentes ou adduits avec l'ADN, ce qui entraîne la mort cellulaire.

Pharmacocinétique : une partie majoritaire est rapidement distribuée dans les tissus (85%). L'oxaliplatine est fortement métabolisé en différents métabolites, tels que l'oxalate ou le dichlorodachplatine, dans le milieu plasmatique ou intracellulaire et il est éliminé principalement par voie urinaire avec un temps d'élimination allant de 300 à 400 heures.

Effets indésirables : le principal effet indésirable induit par l'oxaliplatine est l'apparition de neuropathies sensitives.

L'irinotécan

Mécanisme d'action : il s'agit d'un inhibiteur de la topoisomérase I, induisant une stabilisation des complexes de clivage, entraînant la mort cellulaire.

Pharmacocinétique : l'irinotécan se lie à 65 % aux protéines plasmatiques. Il est transformé par la carboxylestérase en un métabolite actif, le SN-38, possédant une activité cytotoxique significative et qui est catabolisé par l'UGT1A1. Leur élimination est à la fois rénale et hépatique avec une demi-vie d'élimination de 14 heures.

Effets indésirables : les principaux effets indésirables sont l'apparition d'une neutropénie et d'une diarrhée.

6.2.1.2 Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement d'une tumeur. Ces médicaments sont donc théoriquement sans effet direct sur les cellules saines. De ce fait, ils engendrent des effets indésirables différents de ceux induits par les chimiothérapies conventionnelles. Ces médicaments sont utilisés dans les formes métastatiques du CCR.

Anti-HER1 (ou anti-EGFR)

Il s'agit d'anticorps monoclonaux de type chimérique (cétuximab) ou humain (panitumumab) qui vont inhiber la cascade de transduction induite par la liaison entre l'*Epidermal Growth Factor* (EGF) et son récepteur (EGFR). Ce récepteur est surexprimé à la surface des cellules tumorales, permettant ainsi le contrôle de la progression du cycle cellulaire, de la migration et de l'invasion cellulaire. Leur efficacité est cependant conditionnée par l'existence ou non de mutations sur les gènes KRAS et NRAS, qui doivent être recherchées : en effet une mutation de KRAS/NRAS confère une résistance aux biothérapies anti-EGFR, et donc leur inefficacité pour les patients concernés. Ces médicaments entraînent tous les deux des réactions d'hypersensibilité : majoritairement des réactions cutanées pour le kétuximab et des réactions anaphylactiques pour le panitumumab, bien qu'il soit d'origine humaine.

Anti-VEGF

Il s'agit du bécacizumab, anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la liaison du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) à ses récepteurs (VEGFR-1 et 2), présents à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux existant, normalise ceux restants, et inhibe le phénomène d'angiogenèse freinant ainsi la croissance tumorale. Par ce phénomène il entraîne une diminution de la capacité nutritive de la tumeur. Le bécacizumab génère également des réactions d'hypersensibilités, et on observe chez certains patients traités l'apparition d'une hypertension artérielle.

Autres thérapies ciblées

Regorafenib : il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase avec une action principalement anti-angiogénique. Il vient d'obtenir l'AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'un

CCR métastatique, en échec de chimiothérapie à base de 5-fluorouracile, d'un traitement par anti-VEGF ou par un anti-EGFR ou en cas de contre-indication à ces traitements.

Aflibercept : il s'agit d'une protéine de fusion anti-VEGF. L'aflibercept agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A principalement, ce qui bloque la cascade de signalisation engendré par ce récepteur. Il a l'AMM avec l'association irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (protocole FOLFIRI) chez les adultes atteints d'un CCR métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

6.2.2 Objectifs du traitement

Les objectifs du traitement du CCR sont différents en fonction du stade de son diagnostic et de sa prise en charge thérapeutique. En effet, il s'agit d'un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce : la survie relative à 5 ans est de 91,0 % pour les stades localisés, de 70,0 % pour les stades avec envahissement locorégional. L'objectif à ce stade est donc la guérison. En revanche, la survie à 5 ans est environ de 11,0 % dans les situations métastatiques ce qui représentent environ 25,0 % des patients au moment du diagnostic²⁵. Dans ces cas-là, les objectifs sont une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, un objectif secondaire de cette prise en charge thérapeutique est la prévention des effets indésirables graves liés aux traitements.

6.2.3 Critères de choix du traitement

Le choix des molécules est discuté en RCP. Il tient compte du stade et des caractéristiques de la tumeur, de l'état général du patient, des maladies associées et du projet thérapeutique.

6.2.4 Stratégie thérapeutique^{26,27,28,29}

La stratégie thérapeutique mise en place dans le CCR est différente en fonction du site de l'atteinte initiale. De plus, elle est adaptée à chacun des stades définis par la classification TNM.

²⁵ Mazeau-Woynar, V., Cerf, N., Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. 2010.

²⁶ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 3 : Cancer du côlon. 2011.

²⁷ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 5 : Cancer du rectum. 2013.

²⁸ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 4 : Cancer colorectal métastatique. 2014.

²⁹ Vidal Recos. Cancer colorectal. Vidal Hoptimal. 2014.

6.2.4.1 Cancer du côlon

Le côlon se situe en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, à plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie et au-dessus du corps de la 3^{ème} vertèbre sacrée.

- Stades I et II_A

Pour les stades I et II_A, la sous-séreuse peut-être intacte ou atteinte, mais il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire : la chirurgie seule est donc recommandée (pas de chimiothérapie associée).

- Stades II_B et III

Pour les stades II_B et III, la prise en charge va être chirurgicale d'emblée, suivie d'une chimiothérapie adjuvante dans un délai de 8 semaines et durant 6 mois après la chirurgie.

- Stade IV

Le stade IV indique la présence de métastases à distance de la tumeur primaire. De ce fait, la prise en charge de ces patients est discutée au cas par cas en RCP qui prendra en compte le caractère symptomatique ou non de la tumeur primitive ainsi que le caractère résécable ou non des métastases. La plupart des métastases sont hépatiques ou pulmonaires, dans ce cas :

- Si une exérèse complète est possible : la chirurgie sera précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante et poursuivie par une chimiothérapie adjuvante.
- Si une exérèse complète semble impossible, une chimiothérapie palliative sera instaurée. Dans ce cas, les patients seront réévalués régulièrement en RCP.

6.2.4.2 Cancer du rectum

Il est considéré comme cancer du rectum toute lésion située à moins de 15 cm de la marge anale ou au-dessous du corps de la 3^{ème} vertèbre sacrée. Les divergences dans la prise en charge proviennent de la localisation anatomique qui entraîne des différences dans la stratégie thérapeutique et dans l'exploration.

- Tumeurs T1T2 N0

Seul le traitement chirurgical est recommandé : il s'agit d'une résection du rectum avec conservation sphinctérienne.

- Tumeurs T3T4 N0 ou N1

La prise en charge s'effectue en trois temps : le traitement consiste en une chirurgie, précédée d'une radiothérapie ou d'une chimioradiothérapie néo-adjuvante

Pour ces types de tumeurs (T1T2T3T4 N0 ou N1), le traitement postopératoire dépend de l'analyse de la pièce opératoire et du traitement reçu en préopératoire. Pour les stades I et II, la chimiothérapie n'est pas recommandée. Pour le stade III, si le patient a reçu un traitement néo-adjuvant, une chimiothérapie adjuvante est à discuter en RCP en fonction des comorbidités et des autres facteurs de mauvais pronostic. Si le patient n'a pas reçu de traitement néo-adjuvant, une chimioradiothérapie est recommandée et doit être discutée en RCP.

- Stades IV

Dans ce stade il y a, comme précédemment, une présence de métastases à distance de la tumeur primitive. Dans le cancer du côlon, tout dépend du caractère résécable ou non de ces métastases :

- Si une exérèse complète est possible : la chirurgie consiste en une résection de la tumeur et des métastases ; elle sera précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante. La poursuite par une radiothérapie adjuvante sera discutée en RCP.
- Si une exérèse complète semble impossible, une chimiothérapie palliative sera instaurée. Dans ce cas, les patients seront réévalués régulièrement en RCP.

6.2.5 Les protocoles de chimiothérapie (Annexe 2)

6.2.5.1 La chimiothérapie néo-adjuvante

Le traitement dit « néo-adjuvant » a pour but d'obtenir une réduction tumorale permettant d'offrir un traitement conservateur qui n'est pas envisageable d'emblée. Ce traitement permet aussi de tester la sensibilité de la tumeur et des métastases à la chimiothérapie.

Les protocoles utilisés sont en général : LV5FU2, XELOX, FOLFOX4 seul ou associé à des thérapies ciblées (bévacizumab, cétuximab). La capécitabine seule peut également être utilisée en néo-adjuvant.

6.2.5.2 La chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est destinée à augmenter les effets d'une autre forme de traitement (chirurgie ou radiothérapie) afin d'en améliorer les résultats. L'efficacité de ce traitement est jugée par la survie globale et la survie sans maladie. Elle fait appel aux protocoles : LV5FU2, XELOX, FOLFOX4 ou la capécitabine seule.

6.2.5.3 La chimiothérapie palliative

La chimiothérapie palliative est destinée à maintenir la qualité de vie du patient et à allonger la durée de sa survie. Elle doit être instaurée chez un patient qui ne présente pas de défaillance viscérale grave, à des doses adaptées à sa tolérance, sans attendre qu'apparaissent des symptômes et en cas de métastases non résécables. Le patient devra être informé du traitement, de ses bénéfices, de ses contraintes et des effets secondaires potentiels. Les principaux protocoles utilisés sont à base de 5-fluorouracile, d'irinotécan ou d'oxaliplatine, traitements auxquels peuvent être associées des thérapies ciblées telles que le bévacizumab, le cétuximab ou encore le panitumumab.

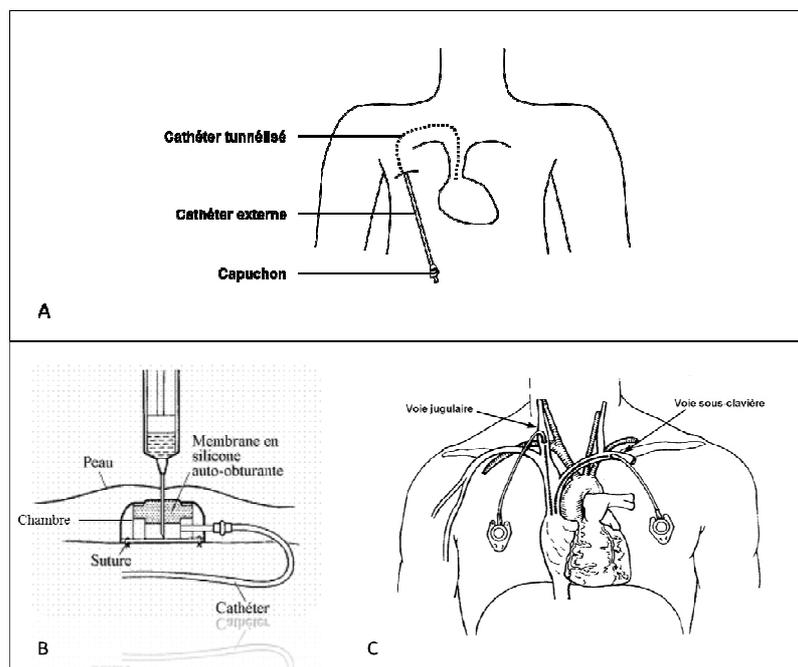
6.2.6 Voie d'administration de la chimiothérapie

Le plus souvent, la chimiothérapie est administrée par voie parentérale. Le choix de l'abord veineux est effectué selon deux principaux critères : la durée de la perfusion et la tolérance de la solution perfusée. Il s'agit souvent de produits pouvant être irritants voire vésicants et de même les durées d'administration sont prolongées ; de faite la chimiothérapie est alors administrée en perfusion intraveineuse, par l'intermédiaire d'une voie veineuse centrale. La chambre à cathéter implantable (CIP) est préférée au cathéter tunnélisé (figure 3A) car elle ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.

La CIP est un dispositif médical implantable constitué (figure 3B) :

- d'une chambre : il s'agit d'un boîtier en titane intransperçable recouvert d'une résine synthétique ;
- d'un septum : il s'agit d'une membrane perforable auto-obturable en silicone, résistant à 2000 piqûres/cm² et repérable à la palpation ;
- d'un cathéter en silicone ou polyuréthane, gradué et radio-opaque.

L'objectif de l'utilisation de la CIP est de préserver le capital veineux des patients. Ses avantages pour les patients sont une amélioration du confort (disparition des endoveinites, thromboses veineuses périphériques,...), de la qualité de vie (plus grande liberté de mouvements et de déambulation) et une disparition des angoisses de perfusions difficiles. Les infirmières ont, quant à elles, la certitude de poser la perfusion sans difficulté, et sont certaines d'une bonne observance du traitement. La pose d'une CIP est un geste chirurgical. Le plus souvent, la chambre est positionnée en loge sous-cutanée, en sous-clavière et le cathéter est implanté en veine sous-clavière (figure 3C).



**Figure 3 : Dispositifs médicaux permettant l'administration par voie veineuse centrale
 (A) Cathéter veineux central tunnelisé, (B) Constitution d'une chambre implantable,
 (C) Positionnements possibles pour une chambre implantable**

II. Le 5-Fluorouracile

Dans cette partie ainsi que pour la suite du manuscrit, nous parlerons uniquement de la forme injectable du 5-fluorouracile.

1 Historique

L'uracile est une base azotée spécifique de l'ARN qui intervient dans la biosynthèse des acides nucléiques. En 1957, Charles Heidelberger a découvert qu'en faisant réagir l'uracile avec du fluor, il se formait le 5-fluorouracile, analogue des pyrimidines, présentant des capacités anti-tumorales³⁰.

2 Nomenclature et classe thérapeutique³¹

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques

Code ATC : L (antineoplasiques et immunomodulateurs)

Antinéoplasiques : L01

Antimétaboliques : L01B

Analogues de la Pyrimidine : L01BC

5-fluorouracile : L01BC02

3 Caractéristiques chimiques du 5-fluorouracile³²

Nom chimique : 5-fluoro-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione

Formule chimique brute : $C_4H_3FN_2O_2$

Formule chimique développée :

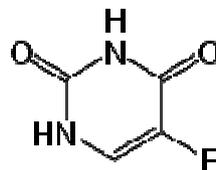


Figure 4: Structure du 5-fluorouracile

³⁰ Heidelberger, C., Chaudhuri, N. K., Danneberg, P., et al., Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*. 1957. 179: p. 663-666.

³¹ 5-fluorouracile : résumé des caractéristiques du produit. Vidal Hoptimal. Version du 27 mars 2014.

³² Rose, M. G., Farrell, P., Schmitz, C, Thymidylate synthase: A critical target for cancer chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2002. 1: p. 220-229.

Masse molaire : $130,0772 \pm 0,0044$ g/mol

pKa : 8,02

4 Présentation pharmaceutique

Le 5-fluorouracile est disponible sous forme de solution pour perfusion à la concentration de 50 mg/mL. Ses excipients sont l'hydroxyde de sodium (NaOH), l'eau PPI et parfois l'acide chlorhydrique (HCl) (Tableau II).

Tableau II : Présentation des différentes spécialités à base de 5-fluorouracile³³

Laboratoires	Accord Healthcare [®]	Pfizer [®]	Sandoz [®]	Teva [®]
Formes galéniques	Flacons de 5, 10, 20, 50 et 100 mL	Flacons de 5, 10, 20 et 100 mL	Flacons de 5, 10, 20, 50 et 100 mL	Flacons de 5, 10, 20 et 100 mL
Excipients	NaOH, HCl, eau PPI	NaOH, eau PPI	NaOH, eau PPI	NaOH, eau PPI

5 Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

L'uracile joue un rôle important au niveau des tissus à croissance rapide : d'une part, il est le précurseur de la thymine, base nécessaire à la synthèse d'ADN qui préside à la division cellulaire ; d'autre part, il entre dans la composition des ARN qui permettent la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires. Le 5-fluorouracile résulte de l'incorporation d'un atome de fluor dans la base pyrimidique et va exercer plusieurs effets anti-métaboliques : i) inhibition de la synthèse de l'ADN, freinant ainsi la prolifération cellulaire ; ii) action sur l'ARN en s'y incorporant à la place de l'uracile, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes, une production de co-enzymes inefficaces et de ribosomes immatures.

³³ Dossier du CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique. 7ème Edition. 2013.

6 Indications

Le 5-fluorouracile est indiqué dans différentes pathologies cancéreuses :

- Adénocarcinomes digestifs évolués ;
- Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante ;
- Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes ;
- Adénocarcinomes ovariens ;
- Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.

7 Posologie

7.1 Posologie en monothérapie³⁴

La posologie moyenne du 5-fluorouracile est de 400 à 600 mg/m²/jour, répartis sur des cures mensuelles de 3 à 6 jours, en perfusion intraveineuse d'une heure environ.

7.2 Posologie en association³⁴

Le 5-fluorouracile peut être administré en association à d'autres cytotoxiques, dans le cadre de protocoles de chimiothérapie. Dans ce cas, la posologie moyenne est de 300 à 600 mg/m²/jour sur 2 à 5 jours par cycle, espacés de 3 à 4 semaines.

7.3 Posologie chez les patients traités dans les services d'hépatogastroentérologie sur le CHU de Bordeaux

Dans les services d'HGE du CHU de Bordeaux, le 5-fluorouracile est administré selon un schéma dit « De Gramont »³⁵ :

- Acide folinique à 400 mg/m² en perfusion sur 2 heures ;
- Bolus de 5-fluorouracile à 400 mg/m², puis ;
- Perfusion continue de 5-fluorouracile à 2400 mg/m², sur 2 jours consécutifs tous les 14 jours.

Ce protocole est appelé LV5FU2 simplifié et il est souvent associé à d'autres chimiothérapies (Figure 5).

³⁴ 5-fluorouracile : résumé des caractéristiques du produit. Vidal Hoptimal. Version du 27 mars 2014.

³⁵ De Gramont, A., Bosset, J. F., Milan, C., et al., Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol. 1997. 15: p. 808-815.

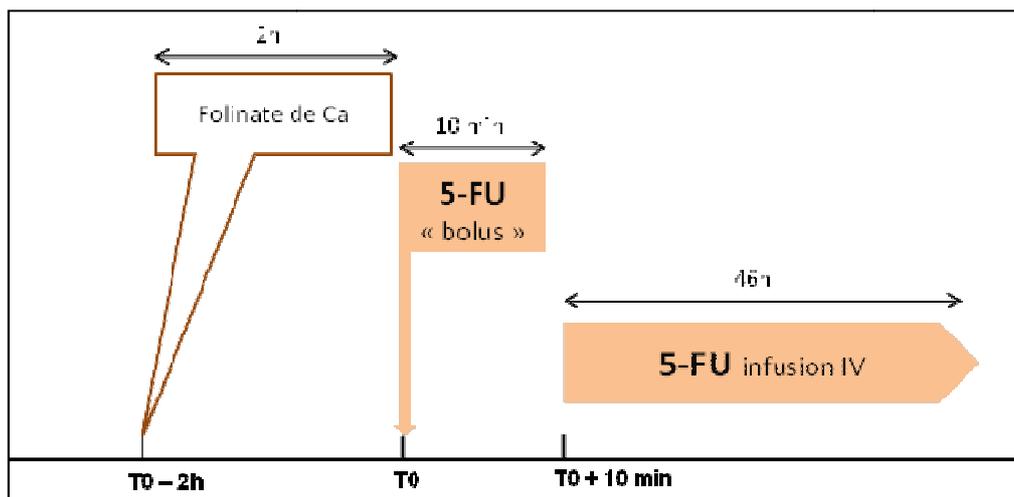


Figure 5: Schéma du protocole LV5FU2 simplifié (De Gramont)

(Ca : calcium ; 5-FU : 5-fluorouracile ; IV : intraveineuse)

8 Mode d'administration

Cette préparation doit impérativement être réalisée par du personnel spécialisé et formé, ayant une connaissance du médicament, dans des conditions permettant sa propre protection, ainsi que celle de l'environnement. Les cytotoxiques sont obligatoirement préparés en unité centralisée sous la responsabilité du pharmacien, selon les bonnes pratiques de préparation³⁶.

8.1 Administration en bolus

Le bolus est préparé dans une poche de 50 mL de NaCl 0,9 %, en y ajoutant le volume adéquat de substance médicamenteuse, variable selon la surface corporelle du patient, pour une posologie standard de 400 mg/m². Ce bolus est administré sur 10 minutes.

8.2 Administration en perfusion continue

Pour la perfusion continue, deux dispositifs sont utilisés sur le CHU de Bordeaux : les systèmes actifs de perfusion par pompes volumétriques à l'hôpital Haut-Lévêque du GHS, et les diffuseurs à membrane élastomérique à l'hôpital Saint-André du GHSA.

8.2.1 Les systèmes actifs de perfusion : les pompes volumétriques ambulatoires

La pompe à perfusion est un dispositif médical (DM) qui fait partie des appareils à usage médical, réutilisables, conçus pour optimiser la perfusion de grands volumes. Elle est utilisée

³⁶ ANSM. Bonnes pratiques de préparation. 2007.

pour administrer au patient de façon continue ou non des médicaments très divers pendant une durée souvent supérieure à 24 heures. L'écoulement des liquides est obtenu en utilisant l'énergie mécanique fournie par un moteur. Pour le 5-fluorouracile, sur le GHS du CHU de Bordeaux, il s'agit d'un dispositif particulier (Figure 6A), avec un réservoir cassette de 100 mL directement connecté à la pompe à perfusion (Figure 6B). Le volume final est fixé à 96 mL pour chaque préparation, 92 mL étant utilisés pour la perfusion et 4 mL correspondant au volume mort de la tubulure. Cela permettra l'administration de la préparation sur 46 heures avec un débit de 2 mL/h.

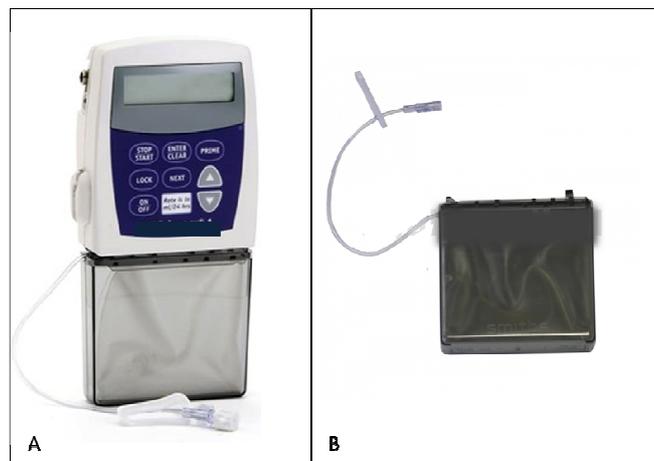


Figure 6: Pompe à perfusion utilisée pour l'administration du 5-fluorouracile en perfusion continue sur le CHU de Bordeaux

(A) Pompe volumétrique ambulatoire, (B) Cassette réservoir de 100 mL

8.2.2 Les diffuseurs à membrane élastomérique

Il s'agit d'un DM externe non implantable, stérile à usage unique, non programmable. Il permet l'administration de médicaments de manière autonome et de façon continue. L'administration ambulatoire se fait par un mécanisme utilisant une membrane élastomérique, incluse dans le dispositif (Figure 7). La préparation est réalisée de manière similaire à la précédente, avec un volume final de 96 mL.



Figure 7: Diffuseur à membrane élastomérique utilisé pour l'administration du 5-fluorouracile en perfusion continue sur le GHSA du CHU de Bordeaux

9 Pharmacocinétique

La cinétique du 5-fluorouracile est biphasique et non linéaire lors d'administrations intraveineuses courtes. En perfusion continue, il est noté la présence de variations circadiennes des concentrations sériques, plus basses le jour. Sa distribution tissulaire, qui est très rapide, s'effectue préférentiellement dans les tissus à croissance et renouvellement rapides (cellules tumorales, moelle osseuse, muqueuse intestinale). A la 4^{ème} heure de perfusion, ces tissus présentent des concentrations six à huit fois supérieures à celles des tissus à croissance normale. Ceux-ci ne contiennent pratiquement plus de 5-fluorouracile à la 24^{ème} heure, alors que le tissu tumoral contient toujours la même quantité de produit. Le 5-fluorouracile est une prodrogue, il doit subir une biotransformation intracellulaire pour pouvoir devenir actif et exercer son action ; deux schémas coexistent :

1. une métabolisation en 5-fluorouridine monophosphate (5-FUMP), puis en 5-fluorouridine triphosphate (5-FUTP), qui, incorporé à la place de l'uracile dans l'ARN, provoque des erreurs de lecture du code génétique.
2. une métabolisation en 5-fluorodéoxyuridine monophosphate (5-FdUMP), qui, en formant un complexe ternaire avec la N-méthylène-tétrahydrofolate (acide folinique) et la thymidylate synthase, bloque la synthèse de thymidine (DTMP) et par là-même, la synthèse d'ADN (Figure 8).

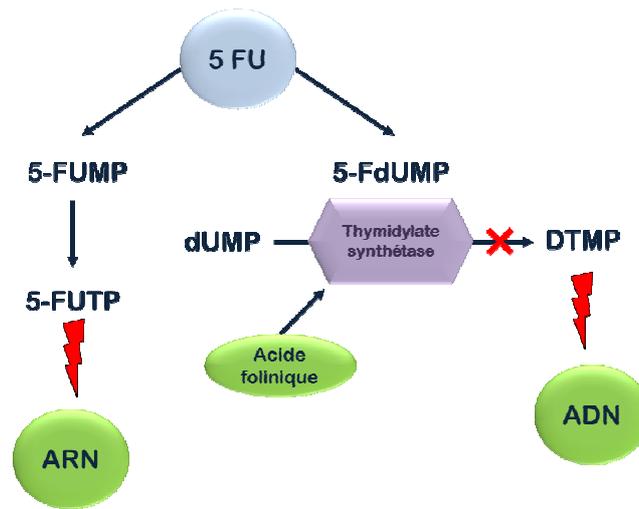


Figure 8: Métabolisme intracellulaire du 5-fluorouracile

Le 5-fluorouracile est catabolisé en métabolites inactifs (dihydro-5-fluorouracile, acide 5-fluorouréidopropionique et α -fluoro- β -alanine) par l'intermédiaire de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

L'élimination est urinaire sous forme inchangée pour 10,0 % de la dose et sous forme de métabolites à hauteur de 60,0 à 90,0 %. Elle se fait également par voie respiratoire sous forme de dioxyde de carbone, CO_2 . La demi-vie d'élimination est très rapide, allant de 6 à 15 minutes.

10 Contre-indications

Elles sont peu nombreuses : l'hypersensibilité au 5-fluorouracile, la femme enceinte ou allaitante, les malades en mauvais état nutritionnel, l'hypoplasie médullaire ou les infections potentiellement sévères.

11 Interactions médicamenteuses

Comme pour toutes les chimiothérapies anticancéreuses, les vaccins vivants atténués sont déconseillés en raison du risque de développement d'une maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle. L'association à la phénytoïne doit être également évitée (risque de convulsions).

Concernant les interactions spécifiques au 5-fluorouracile, il est déconseillé d'y associer la warfarine en raison du risque hémorragique, et il faudra prendre en compte les associations avec l'acide folinique, l'interféron alpha et le métronidazole, qui peuvent potentialiser les effets indésirables du cytotoxique.

12 Effets indésirables

La toxicité digestive est la plus fréquente : le 5-fluorouracile peut provoquer des nausées et des vomissements dans les heures (toxicité immédiate), voire dans les jours qui suivent la perfusion (toxicité retardée). Une diarrhée peut survenir dans 7 à 10 jours après le traitement, elle est généralement réversible. Le 5-fluorouracile peut également entraîner des stomatites.

La toxicité dermatologique est fréquemment observable et se manifeste par l'apparition d'un syndrome mains-pieds (érythrodysesthésie palmo-plantaire), d'une photosensibilisation, d'une hyperpigmentation ou encore de dermatites.

Des troubles cardiovasculaires ont été rapportés le plus souvent lors de la première cure et plus précisément vers le 2^{ème} ou 3^{ème} jour. Il s'agit pour quelques cas de douleurs précordiales, de modifications transitoires de l'ECG et, exceptionnellement d'infarctus du myocarde.

Des troubles oculaires ont été recensés avec principalement une hypersécrétion lacrymale.

Enfin une hémato-toxicité peut apparaître avec une atteinte des lignées blanches (leucopénie) et des plaquettes (thrombocytopénie).

13 Mises en garde

La survenue de stomatite et surtout de diarrhée doit imposer un arrêt du traitement jusqu'à disparition des symptômes ; il en est de même si l'on constate la formation d'ulcération gastro-intestinale ou la survenue d'hémorragie, quelle qu'en soit la localisation.

Le traitement sera arrêté en cas de granulopénie grade 3, ayant pour seuil 2 000 globules blancs par mm³ ou d'une thrombopénie au-dessous de 80 000 plaquettes par mm³.

Des manifestations cardiaques doivent conduire à l'arrêt immédiat de la perfusion continue de 5-fluorouracile. Dans ce cas, sa réintroduction ne doit pas être envisagée.

Les plus grandes précautions doivent être prises lors de l'utilisation du 5-fluorouracile chez le malade i) débilite, ii) ayant subi antérieurement une irradiation pelvienne à hautes doses, iii)

traité préalablement par des agents alkylants, iv) en présence d'un envahissement de la moelle osseuse par des tumeurs métastatiques, v) chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

La survenue rare d'accident toxique aigu très sévère (stomatite, diarrhée, neutropénie, encéphalopathie), survenant à la première administration de 5-fluorouracile, doit faire évoquer un déficit de l'activité DPD (enzyme catabolisant le 5-fluorouracile).

14 Précaution d'emploi

La formule sanguine sera contrôlée régulièrement pendant la phase initiale, puis toutes les semaines ou tous les quinze jours en période d'entretien. Chez les patients présentant des antécédents cardiaques, alcooliques et/ou tabagiques, il conviendra de pratiquer une surveillance cardiaque intensive et continue au cours des 3 premières cures de 5-fluorouracile, lors d'une perfusion IV continue.

La posologie devra être diminuée de moitié ou du tiers dans les cas suivants :

- intervention chirurgicale dans les 30 jours précédant le traitement,
- troubles graves de la fonction hépatique,
- lorsque les troubles de l'hématopoïèse se manifestent par une granulopénie de 2 000 à 3000 globules blancs par mm^3 ou de thrombopénie au-dessous de 100 000 plaquettes par mm^3 .

15 Données pharmaceutiques

15.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique selon la spécialité.

15.2 Incompatibilités

Une incompatibilité physicochimique a été documentée entre le 5-fluorouracile et les solutions de morphine et de levofolinate de calcium (apparition de précipités).

15.3 Durées et conditions de stabilités physicochimiques

15.3.1 Avant dilution

Les spécialités se conservent à une température ambiante (< 25°C) à l'abri de la lumière (Tableau III). Une exposition à une température inférieure à +15°C risque de provoquer l'apparition de particules ou de cristaux ; ce phénomène étant réversible par simple réchauffage du flacon.

15.3.2 Après dilution

Les informations sur les durées de stabilité des différentes spécialités varient selon les laboratoires (Tableau III). Toutefois, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée.

Tableau III : Conservation des différentes spécialités à base de 5-fluorouracile³⁷

Laboratoires	Accord Healthcare®	Pfizer®	Sandoz®	Teva®
Avant ouverture	2 ans T° ambiante Abri lumière	2 ans T° ambiante Abri lumière	2 ans T° ambiante	2 ans T° ambiante
Avant dilution	7 jours T° ambiante	8 heures T° ambiante	28 jours T° ambiante A la lumière	T° ambiante
Après dilution	28 jours T° ambiante 0,5 à 10 mg/mL	8 heures T° ambiante	28 jours T° ambiante 0,35 à 15 mg/mL	8 heures

15.3.3 Recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO)³⁸

A la concentration de 1,5 mg/mL dans du NaCl 0,9 % ou du glucose 5 %, dans un récipient en verre ou en PVC, à la lumière, la solution diluée est stable 8 semaines à température ambiante.

³⁷ Dossier du CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique. 7ème Edition. 2013.

³⁸ Biondy, L., Nairn, C., Stability of 5-FU and fluorocytosine in parenteral solutions. Can. J. Hosp. Pharm. 1986. 39.

16 Données administratives

AMM / Liste 1

Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou compétents en cancérologie. Son utilisation nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Ce médicament est inscrit sur la liste des spécialités autorisées à la rétrocession.

III. Bilan de l'utilisation du 5-fluorouracile sur le Groupe Hospitalier Sud du CHU de Bordeaux

1 Evolution des consommations sur les quatre dernières années

Grâce aux données de consommation extraites du logiciel *Business Objects*®, nous pouvons constater que le nombre de préparations à base de 5-fluorouracile en perfusion continue réalisées sur le GHS du CHU de Bordeaux a considérablement augmenté ces dernières années. Nous observons un pic de production en 2013, avec une légère baisse pour l'année 2014. Le nombre de patients pour lesquels sont prescrites ces préparations restant stable pour ces deux dernières années (Figure 9 et Tableau IV).

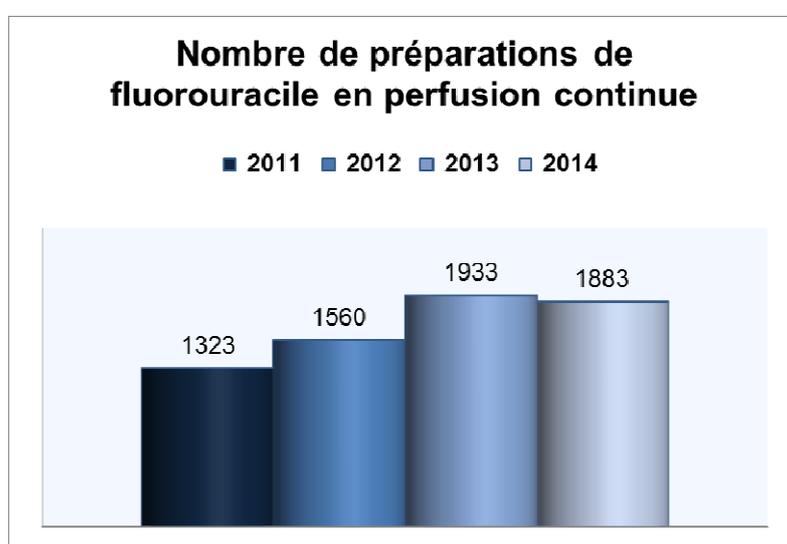


Figure 9 : Nombre de préparations de 5-fluorouracile en perfusion continue réalisées sur le GHS du CHU de Bordeaux, de 2011 à 2014

Tableau IV : Nombre de patients pour lesquels a été prescrit du 5-fluorouracile en perfusion continue sur le GHS du CHU de Bordeaux, de 2011 à 2014

	2011	2012	2013	2014
Nombre de patients	169	249	271	272

2 Analyse détaillée de l'année 2014

2.1 Objectif

L'objectif de cette partie est de faire un bilan des préparations de 5-fluorouracile réalisées pour le service d'hépatogastroentérologie du GHS sur le CHU de Bordeaux, au cours l'année 2014.

2.2 Matériels et méthodes

A l'aide du logiciel *Business Objects*®, nous avons effectué une requête sur l'année 2014 concernant les données de préparation de 5-fluorouracile et nous les avons analysées. Tout d'abord nous avons sélectionné les services consommateurs en nous assurant qu'il ne s'agissait que de services d'hépatogastroentérologie. Souhaitant n'étudier que le cas du 5-fluorouracile administré en perfusion continue à l'aide d'une pompe à perfusion, nous avons ciblé les dosages supérieurs à 1 gramme de 5-fluorouracile.

Puis nous avons recherché le nombre de préparations effectuées durant cette période, ainsi que la moyenne journalière. Enfin nous avons comparé ces données au nombre total de préparations effectuées chaque jour par l'unité de reconstitution centralisée (URC).

2.3 Résultats

Après analyse, pour l'année 2014, un total de 1 883 préparations réalisées dans le cadre des protocoles cités ci-dessus a été comptabilisé.

Le nombre de préparations de 5-fluorouracile effectuées sur cette période était de 7,7 par jour. Or, sur l'année 2014, en termes de cytotoxiques (hors essais cliniques), le nombre de préparations était de 24 816, soit environ 102 par jour. Les préparations de 5-fluorouracile ont donc représenté environ 7,6 % de la production de l'URC.

2.4 Conclusion et discussion

Au cours de l'année 2014, dans les trois services d'hépatogastroentérologie du GHS (deux services d'hospitalisation traditionnelle et un service d'hospitalisation de jour), 272 patients ont reçu une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile en perfusion continue à l'aide d'une pompe à perfusion. La grande majorité de ces séjours (soit 70,4 %) ont eu lieu au niveau de l'hôpital de jour.

Par ailleurs, 1 883 préparations réalisées à l'URC de la pharmacie à usage intérieur du GHS correspondaient à une population de 272 patients. Cette donnée permet de rendre compte du temps important requis en personnel formés et de l'occupation des locaux (isolateurs) pour la fabrication.

Une fois ce constat fait, il nous a paru évident qu'une optimisation de ce circuit de chimiothérapie ne pouvait qu'aider à améliorer le quotidien de ces différentes activités, permettant un gain de temps pour les équipes.

Partie 2

Parcours de soins du patient atteint de cancer colorectal et traité par 5-fluorouracile sur le GHS du CHU de Bordeaux

Etat des lieux et problématiques rencontrées

I. Parcours de soins du patient atteint de cancer colorectal

Lorsqu'un cancer colorectal est diagnostiqué chez un patient pris en charge sur le GHS du CHU de Bordeaux, un parcours en quatre étapes va être mis en place : ceci afin de lui permettre de bénéficier de la meilleure prise en charge possible, tant d'un point de vue médical que psychologique. Les quatre étapes du parcours de soins sont détaillées ci-dessous.

1 Diagnostic du CCR

Comme il a été vu précédemment, le diagnostic d'un CCR s'effectue par un bilan initial, avec un interrogatoire, un examen clinique et une coloscopie totale avec biopsies. Les pièces prélevées sont envoyées au laboratoire d'anatomopathologie pour y être analysées. Une fois le CCR confirmé par ce bilan initial, un bilan d'extension est pratiqué afin d'évaluer la propagation du cancer aux autres organes. Une consultation de « pseudo-annonce » est alors programmée afin d'expliquer au patient ce qui a été détecté, et de lui exposer les examens à effectuer pour préciser le diagnostic et le traitement. Cette consultation est assurée soit par les chirurgiens, soit par les médecins gastroentérologues.

2 Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)

La RCP est une réunion collégiale entre médecins de différentes spécialités, pharmaciens et biologiste, dont les compétences complémentaires permettent de proposer la meilleure stratégie de prise en charge pour le patient en tenant compte de l'état actuel de la science et des connaissances. Cela permet d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. Sur le GHS, la RCP d'oncologie digestive a lieu tous les vendredis matin, de 8 heures à 10 heures. Les dossiers de chacun des patients sont présentés à tour de rôle par les internes des services, et la prise en charge est définie collectivement sur la base des référentiels retenus. Ainsi un avis de la RCP est rédigé comportant la date, la proposition thérapeutique ainsi que les noms et qualifications des participants. Il est intégré dans le dossier du patient. Si le traitement effectivement délivré diffère de la proposition de la RCP, les raisons doivent être argumentées par le médecin référent et inscrites dans le dossier du patient.

A ces réunions, sont présents des médecins de différentes spécialités : les chimiothérapeutes, radiothérapeutes, radiologues, les chirurgiens digestifs, les anatomopathologistes et les pharmaciens.

3 Le dispositif d'annonce

Le dispositif d'annonce est un processus qui va permettre aux malades atteints de cancer de bénéficier de meilleures conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie. Il est fixé par l'action n°2 de l'objectif 7 du plan cancer 2014-2019³⁹. Ce dispositif concerne le diagnostic, la rechute et les soins palliatifs. Il est constitué de quatre phases.

3.1 L'annonce du cancer par le corps médical

Il s'agit d'une consultation, faite par un oncologue spécialisé en cancérologie digestive, au cours de laquelle va être annoncé le diagnostic et présentée la stratégie thérapeutique préalablement définie lors de la RCP. Le projet thérapeutique est expliqué au patient et il lui est remis son Programme Personnalisé de Soins (PPS : plan théorique de traitement, durée d'hospitalisation, bilans, coordonnées du médecin responsable et de l'équipe soignante référente) lorsque la décision thérapeutique est comprise et acceptée. La durée de la consultation est d'environ 45 minutes à 1 heure.

3.2 Le temps d'accompagnement de l'annonce par un soignant (TAS)

Il s'agit d'une consultation paramédicale consistant en une reformulation de ce qui a été dit lors de l'annonce du diagnostic et de la proposition thérapeutique. Cette consultation se déroule lorsque le patient vient pour sa première cure de chimiothérapie, soit environ 15 jours après la consultation d'annonce. Cela permet au patient d'avoir bien assimilé et compris ce que lui a expliqué son médecin à la consultation précédente. Le soignant doit disposer d'informations écrites sur ce qui a été dit lors de la consultation médicale. Le soignant présente l'organisation de la prise en charge, repère les besoins psychologiques et sociaux et identifie les situations personnelles à risque. Le soignant répond aux interrogations et inquiétudes du patient sur les thérapeutiques décidées. Il établit le lien avec l'équipe en soins de support. Le soignant dédié à cette activité doit posséder une expérience en oncologie. La durée de la consultation est d'environ 45 minutes à 1 heure. Sur le GHS, il y a une infirmière du service d'HGE dont l'activité est théoriquement dédiée en partie au TAS. Mais, en raison d'un manque de personnel, notamment d'infirmières pour gérer la prise en charge des patients hospitalisés, elle n'y consacre que peu de temps.

³⁹ Plan cancer 2014-2019. « 1er rapport au Président de la République ». Février 2015.

3.3 Le temps de soutien du patient

Cette étape est facultative et est mise en place par une équipe de soins de support (accompagnement social, psychologique, kinésithérapeuthique, diététique...) qui intervient à la demande du médecin ou du soignant.

3.4 Le temps d'articulation avec la médecine de ville

Il s'agit de l'annonce au médecin traitant, et ce, dans le but d'orienter le plus rapidement possible le patient dans le dispositif de soins pour confirmer le diagnostic et assurer sa prise en charge précoce. En pratique, la liaison entre l'hôpital et le médecin de ville se résume en l'envoi des comptes rendus de la RCP et de la consultation d'annonce.

4 Les cures de chimiothérapie

4.1 La première cure

La tolérance d'un patient aux chimiothérapies prescrites dans le PPS n'étant pas connue, une période de surveillance est mise en place, pour la première cure, afin de s'assurer de l'innocuité du traitement.

Pour assurer cette surveillance, sur le GHS, le patient est hospitalisé trois jours dans le service d'hépatogastroentérologie (hospitalisation traditionnelle). Le matin du premier jour d'hospitalisation, il va subir une intervention pour la pose de sa CIP. Le patient pourra ensuite recevoir sa chimiothérapie.

Au cours de son séjour, le patient devra faire le choix du PSAD, qui lui fournira le matériel nécessaire au bon déroulement des cures de chimiothérapie à domicile.

Lorsque la cure est terminée, l'état général du patient est évalué et la cure suivante est programmée, cette fois en service d'hospitalisation de jour. Des examens sanguins sont prescrits à sa sortie (NFS, bilan hépatique et bilan rénal) et seront à effectuer juste avant la cure suivante.

4.2 Les cures suivantes

Le premier jour de la cure, le patient reçoit sa chimiothérapie à l'hôpital de jour (HDJ). A son arrivée, il est reçu en consultation médicale afin d'évaluer son état général et la tolérance de la

cure précédente : un bilan standard (NFS, transaminases, PAL, γ GT, bilirubinémie, créatininémie, clairance de la créatinine) et un examen clinique (poids, examens cardiovasculaire, neurologique et dermatologique) sont réalisés. Si rien ne le contre-indique, le médecin pourra alors prescrire la chimiothérapie du jour. Le patient recevra ainsi une partie de son traitement à l'hôpital : il s'agit des médicaments pour lesquels la durée de perfusion dure moins d'une journée (oxaliplatine, irinotécan, bévacizumab, cétuximab, panitumumab).

Il recevra également la prémédication correspondant à ces cytotoxiques, à savoir :

- un antiémétique généralement un sétron comme l'ondansétron (Zophren®),
- des médicaments pour minimiser et prévenir les réactions d'hypersensibilités aux produits, à savoir un corticoïde (méthylprednisolone, Solumédrol®) ou un antihistaminique (dexchlorpheniramine, Polaramine®),
- du folinate de calcium pour potentialiser l'action du 5-fluorouracile,
- de l'atropine contre un syndrome cholinergique induit par l'irinotécan.

Une fois ces traitements administrés, la dernière chimiothérapie de la journée sera branchée. Il s'agit du traitement par 5-fluorouracile, avec un bolus de 10 minutes suivi d'une perfusion sur 46 heures, administrée à l'aide d'une pompe à perfusion, programmée par les infirmières du service. Il pourra ainsi quitter le service et retourner à son domicile. On parle ici de traitement ambulatoire.

II. Le circuit hospitalier des chimiothérapies

Comme nous l'avons vu précédemment, la chimiothérapie tient une place importante dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CCR. Il s'agit de cytotoxiques, médicaments à haut risque qui présentent des dangers particuliers :

- une toxicité élevée chez le patient traité,
- une marge thérapeutique étroite,
- une complexité des protocoles de chimiothérapie,
- une nocivité des traitements anticancéreux pour le personnel soignant qui les manipule.

De plus, les patients souffrant de cancer sont une population fragile en raison des opérations chirurgicales subies et des nombreuses lignes de traitements reçues, avec souvent de multiples comorbidités. Cette notion rend compte des difficultés de prises en charges.

Les erreurs médicamenteuses en oncologie sont donc souvent génératrices d'évènements indésirables de nature sévère.

La centralisation des préparations des chimiothérapies à la pharmacie, dans des zones d'atmosphère contrôlée (ZAC), est obligatoire pour limiter l'exposition du personnel aux substances cytotoxiques, améliorer la qualité des préparations (validation pharmaceutique des prescriptions, manipulateurs formés et entraînés, contrôles qualités) et minimiser les coûts de production (utilisation des reliquats, optimisation des volumes, etc.). Cette centralisation permet également de mutualiser les ressources nécessaires à la production des chimiothérapies en milieu hospitalier.

Le circuit des chimiothérapies, dont le 5-fluorouracile, peut être découpé en trois grands processus : la prescription, la validation-fabrication, et l'administration. Ces processus impliquent quatre catégories de professionnels de santé : les médecins, les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie et les infirmiers.

1 Prescription du 5-fluorouracile

La prescription de 5-fluorouracile se fait selon des protocoles standards thésaurisés sur le logiciel Chimio® et validés par des médecins et pharmaciens spécialisés en oncologie. Ces protocoles incluent le traitement chimiothérapeutique, les prémédications, les différentes modalités d'administration et les surveillances à effectuer.

Le médecin doit sélectionner le patient et entrer ses données anthropométriques et physiologiques (poids, taille, clairance de la créatinine). Puis il inclut le patient dans le protocole désiré. Les doses sont automatiquement calculées à partir de ces données. Une réduction de dose peut être demandée par le prescripteur (ajustement de la fonction rénale, hépatique ou aux effets indésirables). Les augmentations de dose sont également possibles, mais limitées à 10 % de la dose calculée afin d'éviter tout surdosage par mauvaise utilisation du logiciel. Une suppression du bolus de 5-fluorouracile est fréquemment réalisée, au profit d'une simple perfusion continue sur 46 heures notamment chez les patients plus sensibles à la toxicité hématologique, car elle est moindre en perfusion lente⁴⁰.

Généralement, pour les protocoles incluant du 5-fluorouracile (FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFIRINOX) les prescriptions sont anticipées par les médecins la veille de la venue des patients en hôpital de jour. Elles sont confirmées par téléphone le matin, dès que le patient aura été vu en consultation médicale dans le service, si aucune contre-indication à la chimiothérapie n'est relevée.

2 Préparation du 5-fluorouracile

2.1 Validation pharmaceutique de la prescription

Lorsque que le médecin a validé sa prescription, le pharmacien peut la visualiser sur le logiciel Chimio® pour procéder à la validation pharmaceutique.

Pour cela le pharmacien réalise un enchaînement de vérification :

- cohérence de la prescription du jour avec l'historique des doses administrées,
- vérification de l'âge du patient et de son poids
- vérification du bilan biologique,
- il s'assure de la présence d'un compte-rendu de RCP (justifiant la prescription) pour les nouvelles cures,
- il vérifie que les réductions de dose nécessaires sont apportées, et que les thérapies associées sont prescrites de manière appropriée.

Les interventions pharmaceutiques (IP) sont codifiées selon les recommandations de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) puis elles sont tracées. Chaque IP peut être

⁴⁰ Hejna, M., Kornek, G. V., Raderer, M., et al., 5-Methyltetrahydrofolate for biochemical modulation of fluorouracil (FU) in patients with advanced colorectal cancer: A randomized phase I—II study of two different FU administration schedules. *Ann Oncol.* 1998. 9: p. 1309-1314.

acceptée ou non par le prescripteur. Un retour d'expérience doit être effectué, auprès des équipes médicales, pour améliorer la qualité des prescriptions et de l'analyse pharmaceutique. Ensuite, le pharmacien vérifie la faisabilité de la préparation avec les paramètres physico-chimiques de la molécule et du solvant véhicule : il s'assure de la stabilité de la préparation et de la compatibilité des volumes de dilution avec la voie d'administration. Puis, il édite une fiche de fabrication contenant l'ensemble des éléments utiles à la préparation et à la libération des poches de chimiothérapie : volume de solution pure de 5-fluorouracile à utiliser, numéro de lot du flacon et date de péremption, solvant de dilution, volume et concentration finale attendus, contenant de la chimiothérapie, étiquettes de traçabilité mentionnant le nom du patient et le service clinique demandeur (Annexe 3). On retrouve également le nom du médecin prescripteur et celui du pharmacien ayant validé la prescription ainsi que les modalités de conservation (température de conservation et/ou protection à la lumière).

2.2 Préparation des poches de chimiothérapie

Une fois la fiche imprimée et amenée dans la zone de préparation (ZAC), différents opérateurs interviennent : des préparateurs, des externes et internes en pharmacie. Dans un premier temps, les plateaux de chimiothérapie sont préparés de façon nominative, contenant le matériel et les produits nécessaires à chaque fabrication. Après une stérilisation de surface de 15 minutes, les plateaux sont introduits dans l'isolateur et la phase de préparation peut débuter.

Cette dernière est effectuée par un préparateur en pharmacie. Le bolus de 5-fluorouracile est préparé dans une poche de NaCl 0,9 % de 50 mL. Le volume de solution de 5-fluorouracile à ajouter permettant d'obtenir la dose prescrite est précisé ainsi que la concentration finale.

La perfusion continue de 5-fluorouracile est préparée dans un réservoir type cassette, dans lequel sont dilués du 5-fluorouracile et du NaCl 0,9 % afin d'obtenir la dose prescrite ; le volume final est de 96 mL.

Un contrôle qualitatif et quantitatif est effectué en vérifiant l'adéquation de la fiche de fabrication avec la préparation. Un contrôle visuel permet de s'assurer que le bon matériel, les bons produits sont utilisés et que les volumes prélevés et injectés sont corrects. Concernant le bolus de 5-fluorouracile un échantillon de la préparation finale est prélevé et analysé par chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à un détecteur UV. Cela permet d'en mesurer la concentration finale. Ce contrôle n'est actuellement pas effectué sur la préparation contenue dans le réservoir cassette. En effet, le prélèvement de l'échantillon est

rendu impossible par la non homogénéité de la solution contenue dans la tubulure reliée au réservoir cassette, qui est la seule voie d'accès au réservoir (tubulure de 10 cm environ).

2.3 Traçabilité et envoi dans les services

Une fois la préparation terminée et les contrôles validés, la préparation identifiée est emballée à l'intérieur de l'isolateur dans des sachets plastiques zippés, ce n'est qu'alors qu'elle peut être libérée. Au préalable, les opérateurs (manipulateurs et contrôleur) auront pris soins d'apposer leurs initiales sur la fiche de fabrication afin de garantir la traçabilité des actes. Un bon de dispensation est créé sur lequel sont précisées les informations suivantes : l'étiquette de chacune des chimiothérapies sortantes, le nom du service destinataire et l'heure de libération de la préparation. Ceci permet d'assurer une traçabilité globale entre l'envoi de la chimiothérapie et la réception dans le service de soins. La planification du transport est organisée selon un circuit spécifique : un départ par heure entre 9h30 et 16h30. Ensuite, un coursier est appelé pour un dernier envoi, en fonction de l'heure à laquelle se termine l'activité. Les chimiothérapies sont transportées dans des poches identifiées, avec une signalétique indiquant qu'il s'agit de produits toxiques et éventuellement à conserver en respectant la chaîne du froid.

2.4 Les locaux et l'équipement

Les environnements de production sont des postes de sécurité microbiologiques de classe III. Concernant la préparation des cytotoxiques, au CHU de Bordeaux, il s'agit d'isolateurs fixes fonctionnant à pression négative, avec une atmosphère contrôlée de classe A selon les bonnes pratiques de fabrication⁴¹. Ces postes doivent être intégrés dans une ZAC de classe C et dans une pièce en surpression, par rapport aux sas, mesurée et équipée d'un système d'alarme. L'asepsie du matériel est garantie par une stérilisation à l'acide péracétique et au peroxyde d'hydrogène, avec un temps nécessaire de 15 minutes pour un cycle. Cette stérilisation est garantie par la présence de sas, avec système d'asservissement des portes (Figure 10).

⁴¹ ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. 2014. Bulletin officiel. N° 2014/1 bis.

Stérilisateur à
l'acide
péacétique



ZAC de
classe A

**Figure 10 : Equipement pour la préparation des cytotoxiques de l'URC du GHS
Hôpital Haut-Lévêque**

3 Administration du 5-fluorouracile

Lorsque les chimiothérapies sont livrées dans le service de soins, elles sont réceptionnées par les infirmiers (IDE) qui signent la fiche de traçabilité de livraison. Elles sont disposées dans des plateaux triés nominativement. Les IDE ont à leur disposition un plan d'administration qui est disponible dès la validation médicale de la prescription (Annexe 4). Il leur fournit toutes les informations nécessaires à l'administration : la date, la posologie du protocole, la dose prescrite, la durée de perfusion et le solvant de dilution mais aussi les prémédications. Les IDE peuvent ainsi contrôler ce qu'elles reçoivent et procéder à l'administration en toute sécurité. La perfusion sur la CIP peut alors être débutée avec réalisation d'un soin permettant le branchement de la chimiothérapie au patient.

III. Retour à domicile du patient : les acteurs libéraux

1 Le retour à domicile

Après leur journée en HDJ, les patients quittent le service avec une pompe à perfusion continue et une cassette de 5-fluorouracile, permettant sa délivrance en fonction de la dose et du débit prévus par le protocole. La pompe étant peu encombrante, elle permet au patient de se déplacer facilement tout en recevant son traitement.

Dès qu'ils ont quitté l'hôpital, les patients rentrent à leur domicile et sont pris en charge par différents professionnels : un prestataire de santé qui fournit les DM permettant la perfusion continue de 5-fluorouracile et assurant le suivi de son utilisation, une IDE à domicile chargée de débrancher la chimiothérapie du patient une fois la cure terminée, et un médecin traitant qui est informé de l'état de santé de son patient par l'hôpital au fur et à mesure des cures.

2 Les prestataires de santé à domicile

2.1 Généralités

Les prestataires de santé à domicile (PSAD) assurent la mise à disposition au domicile des patients des services et des dispositifs médicaux nécessaires au traitement (systèmes de perfusion, matériels d'assistance respiratoire, systèmes d'insulinothérapie par pompe externe,...). Les prestations permettent l'utilisation de technologies complexes qui facilitent la mise en œuvre des traitements à domicile ; elles sont délivrées au patient sur prescription médicale et font l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie sur la base des tarifs de responsabilités définis par la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR)^{42,43}.

La prestation de santé à domicile est globale et intègre tout au long de la prise en charge un ensemble de prestations et de services à destination du patient et de son entourage, comprenant la formation et l'éducation, mais également un lien permanent avec les autres acteurs de santé (médicaux ou paramédicaux) tels que le médecin prescripteur, le médecin traitant, l'infirmier libéral et le pharmacien.

⁴² Dossier d'information : Fédération des Prestataires de Santé A Domicile. 2013.

⁴³ Liste des Produits et Prestations Remboursables. Version du 13 mars 2015.

2.2 Le circuit et rôles du PSAD

Le cas le plus fréquemment rencontré (qui est le cas des patients traités par du 5-fluorouracile pour un CCR) est la fourniture d'un dispositif médical et d'une prestation sur prescription d'un médecin spécialiste hospitalier (Figure 11). Ce dernier prescrit la chimiothérapie au patient ainsi que le matériel qui sera nécessaire à son administration. Le PSAD fournit ensuite le matériel conformément à cette prescription. Il sera chargé de s'assurer du bon déroulement du traitement tout au long de la cure, et se retournera vers l'équipe hospitalière au moindre problème afin d'assurer la continuité du soin. Mais d'autres situations existent, à savoir celle de l'intervention d'un PSAD pour le compte d'une pharmacie d'officine ou pour le compte d'un établissement d'hospitalisation à domicile.

Pour la prise en charge des patients dans le cadre de l'administration en perfusion continue de 5-fluorouracile en ambulatoire, le PSAD choisi est informé de la prise en charge d'un nouveau patient par l'équipe hospitalière. Il vient alors se présenter au patient, lui fait la démonstration du matériel fourni et lui détaille le déroulement du circuit qui sera mis en place à sa sortie d'hôpital. Il fournit également un classeur au patient avec de la documentation sur la prestation, sur le matériel et des informations sur sa société.

Le PSAD se rend régulièrement dans le service afin de connaître les dates de prochains rendez-vous des patients, pour pouvoir livrer le matériel nécessaire dans les jours qui précèdent la cure de chacun d'entre eux.

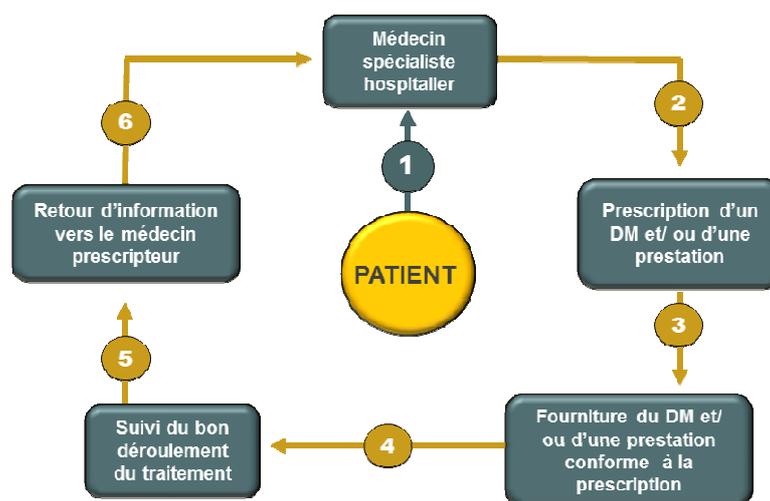


Figure 11 : Circuit du PSAD dans le cas de la prise en charge d'un patient traité par du 5-fluorouracile en ambulatoire⁴⁴

⁴⁴ Dossier d'information : Fédération des Prestataires de Santé A Domicile. 2013.

Durant les 46 heures de perfusion le PSAD doit être joignable par le patient en cas de problème lié à la pompe à perfusion. Il sera alors à même de juger de la nécessité à intervenir lui-même ou à faire intervenir une IDE à domicile.

2.3 Code de bonnes pratiques des PSAD

La profession des PSAD a évolué au fil des années et de nouveaux cadres législatifs, réglementaires et conventionnels ont accompagné cette évolution : l'enrichissement constant de la LPPR sur la base des avis de la Haute Autorité de Santé (HAS), ainsi que différents textes de loi :

- (1) *Convention nationale organisant les rapports entre les trois caisses de l'Assurance Maladie obligatoire et les Prestataires délivrant des dispositifs médicaux, produits et prestations associées inscrits aux Titres I et IV de la LPPR du 7 août 2002 ;*
- (2) *Décret et arrêté du 19 décembre 2006 et arrêté du 23 décembre 2011 relatifs à la professionnalisation ;*
- (3) *Décret du 9 mai 2012 relatif à la publicité des DM ainsi que les arrêtés des 24 septembre et 21 décembre 2012 ;*
- (4) *Décret du 5 juillet 2012 relatif aux modalités de prescription et de délivrance des produits et prestations inscrits sur la LPPR ;*
- (5) *Décret du 8 octobre 2012 fixant les modalités de contrôle du respect des spécifications techniques auxquelles sont soumis certains DM remboursables ;*
- (6) *Décret du 21 mai 2013 sur la transparence des liens et circulaire d'interprétation du 29 mai 2013*
- (7) *Autres parties applicables du Code de la Santé publique et de la Sécurité sociale ;*
- (8) *Accord-cadre entre le CEPS et les organisations professionnelles concernées par les produits et prestations inscrits sur la LPPR ;*
- (9) *Convention entre le Synalam et la FNI de mars 2012.*

En France, depuis octobre 2013, il existe une fédération des PSAD. Cette dernière a été créée avec le rapprochement des deux principales organisations de PSAD (le SYNAPSAD qui regroupe les PSAD d'origine associative et le SYNALAM qui regroupe les entreprises de santé à domicile représentatives du secteur médico-technique).

Elle a permis une meilleure représentation des métiers des PSAD auprès des pouvoirs publics et des parties prenantes. En octobre 2013, cette fédération a décidé de rédiger un code de bonnes pratiques des prestataires de santé à domicile⁴⁵, applicable à l'ensemble des syndicats membres ainsi que des adhérents à ces syndicats. Ce code détaille un grand nombre de points concernant l'activité des PSAD et les principaux sont résumés ci-après afin de mieux comprendre les dysfonctionnements relevés et les axes d'amélioration proposés.

⁴⁵ Code de bonnes pratiques des Prestataires de Santé A Domicile. 2013.

2.3.1 Relations avec les patients et leur entourage

- Respect de la personne, de sa famille et de ses proches : les PSAD s'engagent à respecter les droits fondamentaux des patients en agissant toujours dans leur intérêt, respectant leur intimité et dignité.
- Libre choix du prestataire, consentement et informations : les patients ont le libre choix du PSAD et doivent donner leur consentement libre et éclairé, qu'ils peuvent retirer à tout moment. Le PSAD doit également délivrer au patient toutes les informations relatives au matériel fourni.
- Respect du secret professionnel : le PSAD est tenu au respect absolu des informations concernant les patients.
- Conditions d'exercice dans les relations avec les patients : les PSAD ne doivent pas faire, auprès des patients, de publicité visant à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou l'utilisation des DM qu'ils proposent.
- Locaux adaptés aux activités : les locaux professionnels du PSAD doivent être adaptés à leurs activités selon les normes applicables.
- Personnel qualifié et compétent : le PSAD doit avoir la connaissance, l'expérience et la pratique régulière du matériel qu'il délivre. Son personnel doit être qualifié pour dispenser des conseils sur le fonctionnement, l'utilisation et l'entretien de ce matériel qui doit être présent dans les locaux aux horaires affichés. Des garants doivent être désignés afin de s'assurer du respect des règles professionnelles et de bonnes pratiques de délivrance des prestations, qui, dans le cas de la perfusion par des systèmes actifs, doivent être un pharmacien ou un infirmier.
- Respect des conditions de mise en œuvre du DM : le PSAD doit s'assurer que les DM sont conformes aux exigences essentielles et les délivrer dans des délais adaptés aux besoins. Le matériel mis à disposition doit être en parfait état et entre deux patients, doit être nettoyé et désinfecté, techniquement vérifié et conditionné pour le transport afin de ne pas être altéré.
- Gestion des pannes et réparations : le PSAD doit mettre en place un service d'astreinte téléphonique 24h sur 24, 7 jours sur 7 avec un numéro de téléphone non surtaxé et doit être en mesure d'échanger le matériel défectueux afin de permettre d'assurer la continuité du traitement.
- Réalisation et suivi de la prestation : le PSAD doit assurer le suivi de la prestation fournie avec un contrôle régulier de l'observance et un contrôle de la bonne utilisation du

matériel. Il doit établir un dossier pour chaque patient pris en charge et doit assurer la reprise du matériel en fin de location dans les plus brefs délais.

2.3.2 Relations avec les professionnels de santé

Le PSAD doit se conformer à la prescription médicale et aux préconisations du matériel émis par l'équipe pluridisciplinaire. Dans le cas du 5-fluorouracile, il doit fournir le matériel choisi par l'équipe hospitalière, notamment pour le choix du type de pompe à perfusion continue. Par ailleurs, le PSAD a un rôle dans le suivi des patients et doit assurer le contrôle régulier de l'observance du traitement, en vue d'alerter le médecin en cas d'anomalie. Il ne doit pas tenir de propos pouvant nuire à un professionnel de santé dans l'exercice de sa profession, ne doit pas compromettre l'indépendance de l'équipe médicale en charge du patient vis-à-vis de sa liberté de prescription, par l'intermédiaire de commissions, remises, ristournes ou d'avantages en nature.

2.3.3 Relations avec les organismes payeurs

Le PSAD doit, dans le cadre de ses activités, veiller à ne pas générer de dépenses de santé inutiles. Par exemple, ne pas sur-stocker de matériel chez les patients. Pour pratiquer la facturation en tiers payant, le PSAD doit avoir adhéré à la convention nationale des prestataires et fournir une facture établie sur le modèle de feuille de soins arrêté par la réglementation. Le PSAD doit déclarer aux organismes d'assurance maladie toute ouverture de local destinée à sa pratique professionnelle ; ce dernier devant être inscrit au registre du commerce.

2.3.4 Relations entre prestataires

Le PSAD doit adopter à l'égard des autres prestataires une conduite loyale. Il ne doit pas essayer de contacter des patients dans le but de les inciter à changer de prestataire. Il doit respecter soigneusement les obligations légales prohibant d'une part toute action de nature à affecter la concurrence (pratiques concertées ou restrictives de concurrence, ...), d'autre part les pratiques abusives ou déloyales (dénigrement, non-respect des prescriptions réglementaires, ...).

2.3.5 Respect de l'environnement et développement durable

Le PSAD ne doit pas porter atteinte à l'environnement dans l'exercice de son activité. Il doit définir des procédures de traitement des déchets, particulièrement en ce qui concerne les déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) et les déchets industriels notamment ceux issus du matériel fourni et les eaux usées. En fin de traitement, le matériel médical non utilisé sera récupéré et traité dans le respect de la réglementation. Le cas échéant, le PSAD doit fournir les collecteurs de DASRI aux IDE ou aux patients et leurs indiquer les structures les plus proches qui assurent la récupération des déchets.

3 Prise en charge par l'IDE à domicile

L'infirmier à domicile est chargé de suivre le patient lorsqu'il regagne son domicile avec sa chimiothérapie. Elle viendra également le débrancher après 46 heures de perfusion.

Lors de sa rencontre avec le patient, le PSAD questionne le patient sur l'IDE à domicile qui le suit habituellement. Ainsi il va prendre contact avec, pour se présenter, lui transmettre ses coordonnées téléphoniques ainsi que de la documentation sur le matériel qu'il fournit.

En raison de sa proximité géographique, l'IDE à domicile est l'interlocuteur de choix à privilégier pour le patient lors de sa cure en ambulatoire. Le patient doit le contacter s'il rencontre une difficulté pendant sa cure. Elle doit être joignable 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7.

4 Prise en charge par le médecin généraliste

Le médecin traitant n'intervient pas ou très peu pendant la cure ambulatoire d'un patient. Par contre, il est informé de l'état de son patient et du déroulement de ses cures par l'intermédiaire d'un compte rendu à chacune des hospitalisations.

IV. Dysfonctionnements rencontrés dans ce parcours de soins

Tout au long du parcours de soins du patient atteint de CCR, nous avons pu voir que de nombreux acteurs interviennent afin que la prise en charge soit la meilleure possible. Au cours de ces derniers mois, chacun de ces acteurs a été rencontré indépendamment les uns des autres et nous avons pu participer à certaines de leurs activités respectives. Ceci nous a permis de mettre en avant les avantages d'un tel parcours et d'une telle prise en charge, mais aussi de mettre en exergue certains dysfonctionnements, pouvant être, pour la plupart d'entre eux, améliorés.

1 Libre choix du PSAD par le patient

Comme nous l'avons vu, lorsqu'un patient a besoin d'un DM pour sa prise en charge en ambulatoire, il doit passer par un PSAD. Le patient est théoriquement libre de son choix. Mais la pratique est plus complexe car les patients ne connaissent pas les différentes options qui s'offrent à eux. Pour réaliser cela les patients doivent s'informer sur les différents PSAD opérant dans leur zone géographique en consultant notamment leurs sites internet ou prendre avis auprès d'autres patients.

Mais dans la réalité, nous avons pu constater que le patient s'en remet généralement au personnel hospitalier. Les PSAD démarchent alors le service pour se faire connaître et permettre au personnel de faire ce choix. Pour certains, cela se fait de manière très organisée, avec des équipes formées (IDE le plus souvent) et des plaquettes d'informations. Pour d'autres cette démarche est pratiquée de manière exagérée, beaucoup plus intrusive.

En effet, le marché est soumis à une pression concurrentielle intense. De faite les tentations d'influence envers les soignants sont grandes, et peuvent même aller jusqu'à la sollicitation directe des patients hospitalisés dans leur chambre.

Pour lutter contre ces pratiques, l'équipe hospitalière nous a signalé la nécessité qu'ils avaient de mettre en place une procédure écrite, détaillant l'organisation à suivre lors de l'attribution d'un PSAD à l'arrivée d'un nouveau patient.

2 Composition du kit de matériel nécessaire à l'administration en perfusion continue de la chimiothérapie par 5-fluorouracile

A ce jour, aucun texte officiel ne détaille précisément la composition exacte du matériel que doit fournir le PSAD. Une proposition a été pourtant faite par l'HAS, dans un rapport sur l'évaluation des DM pour la perfusion à domicile, en septembre 2010⁴⁶. Le groupe de travail a listé le matériel nécessaire à chaque type de perfusion, en effectuant une revue de la littérature. A ce jour, ce document n'a toujours pas été validé et n'a donc aucune valeur juridique.

Ceci entraîne une diversité dans les kits qui sont fournis aux patients. Tous contiennent une pompe à perfusion ainsi que les consommables permettant son utilisation, mais aussi un kit de rinçage permettant le débranchement du patient lorsque la chimiothérapie est terminée, dont la composition peut varier d'un PSAD à l'autre. Certains PSAD vont même jusqu'à fournir un kit de branchement permettant aux infirmières du service de brancher la perfusion continue de 5-fluorouracile au patient avant que ce dernier quitte le service hospitalier. Ces kits sont facturés à la CPAM alors qu'il incombe au CHU de fournir le matériel nécessaire à un patient hospitalisé, sa facturation étant incluse dans la valorisation des séjours.

Ceci entraîne une incompréhension de la part des équipes hospitalières qui ne savent quel matériel doit être utilisé, et qu'elles sont les directives quant au surplus : le garder, le donner au patient ou le retourner au PSAD. A ce jour, aucun texte précis n'existe permettant de définir les possibilités de revente de ces sets de soins non utilisés.

3 Non-conformité des prescriptions

Les PSAD sont des acteurs essentiels de la prise en charge à domicile ; ils sont conduits à intervenir sur prescription médicale. C'est le médecin qui rédige cette prescription médicale, et qui engage sa responsabilité professionnelle. Cet engagement en question devient un gage de confiance et de garantie pour le patient. Le PSAD doit se conformer à cette prescription et aux préconisations de matériel émient par l'équipe pluridisciplinaire. Or, les prescripteurs manquent souvent de formations et d'informations sur ce matériel qui est très spécifique. De ce fait, certains PSAD ont pris l'habitude de fournir des ordonnances types afin de leur faciliter la prescription. Mais comme nous l'avons vu précédemment, la composition du kit

⁴⁶ HAS. Evaluation des dispositifs médicaux pour la perfusion à domicile. Révision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables : « Dispositifs médicaux pour perfusion à domicile ». 2010.

n'étant pas fixe, on constate donc dans les services différents modèles d'ordonnances, avec des contenus variables en fonction du PSAD (exemple en Annexe 5). Cette organisation est déstabilisante pour les équipes soignantes à l'hôpital mais aussi pour les infirmières libérales à qui l'on demande d'appliquer, pour un acte médical identique, une pratique qui diffère selon les patients.

Le service hospitalier d'HGE dispose aussi d'ordonnances médicales pré-remplies, mais les libellés sont différents selon le service d'origine du patient, alors qu'il ne devrait y avoir qu'un seul service d'HGE ; d'autre part, on constate parfois une absence du numéro d'enregistrement du médecin prescripteur et une description très approximative des accessoires souhaités. Ceci va à l'encontre des codes qui régissent l'acte de prescription médicale, à savoir le code de la sécurité sociale⁴⁷, le code de la santé publique⁴⁸ et le code de la déontologie médicale⁴⁹. Cet élément est aussi une source d'erreurs pour les équipes soignantes, qu'elles soient hospitalières ou libérales.

4 Préparation hospitalière des fabrications de poches de 5-fluorouracile

La fabrication des poches de 5-fluorouracile a lieu à la pharmacie à usage intérieur du GHS, en URC. Pour la perfusion continue le matériel est fourni par le PSAD et non par le CHU. C'est donc le PSAD qui doit amener le matériel nominativement pour chacun des patients dans le service, ce dernier se chargeant de le transmettre à la pharmacie. Les réservoirs cassette, qui sont des dispositifs volumineux, doivent être stockés à l'URC, ce qui peut parfois poser des problèmes en termes de place et de rangements.

Par ailleurs, outre leur encombrement dans les plateaux et sous isolateur, les réservoirs cassettes sont des dispositifs complexes à manipuler. En effet, le préparateur doit s'assurer d'une élimination totale des bulles d'air présentes dans la cassette contenant le 5-fluorouracile. S'il en reste, celles-ci passeront dans la tubulure et seront détectées par la pompe à perfusion qui se mettra en alarme et s'arrêtera. Le patient devra alors contacter son IDE à domicile pour qu'elle vienne s'assurer que la bulle ne soit pas trop importante, que le patient ne risque pas d'embolie gazeuse et pour qu'elle puisse relancer la pompe. L'élimination de ces bulles d'air est fastidieuse car la poche contenant le 5-fluorouracile est enfermée dans une cassette en plastique qu'il est impossible d'ouvrir. Il s'agit d'une étape

⁴⁷ Code de la sécurité sociale. Version du 15 mars 2015.

⁴⁸ Code de la santé publique. Version du 5 mars 2015.

⁴⁹ Code de la déontologie médicale. Ordre National des Médecins. 2012.

chronophage. Du temps opérateur non négligeable pourrait être gagné si cette étape était supprimée.

Enfin, l'absence de contrôle quantitatif par HPLC sur le produit fini contenu dans le réservoir cassette est un manque dans le système d'assurance qualité du système de soins et pour la sécurité du patient.

5 Utilisation des pompes à perfusion

Actuellement dans le service, deux modèles de pompes à perfusion sont utilisés et fournis par les PSAD. Elles sont sélectionnées de manière aléatoire, en fonction du prestataire choisi par le patient et du matériel qu'il peut mettre à la disposition de ce dernier. L'avantage de ces deux pompes est qu'elles possèdent le même réservoir cassette, ce qui n'implique aucun changement pour la préparation à l'URC de la pharmacie.

Par contre, pour les IDE hospitalières et à domicile, elles doivent s'adapter au matériel fourni et connaître le fonctionnement de chacune de ces deux pompes.

Voici quelques-uns des dysfonctionnements qui ont été déclarés par les patients et qui nous ont été communiqués par le service :

- Alarmes de la pompe dues à la détection de bulles d'air ;
- Volume médicamenteux non administré en totalité à domicile ;
- Volume médicamenteux administré plus rapidement qu'en 46 heures (15 heures) ;
- Ecran de la pompe brouillé à la mise en marche de la pompe.

6 Retentissement de ces dysfonctionnements sur les patients

Un dysfonctionnement dans l'administration d'un produit cytotoxique, tel que le 5-fluorouracile, est un réel problème dans la prise en charge hospitalière d'un patient. Tout d'abord, en termes de sécurité et d'efficacité des soins mais également en termes d'enjeux pour le service public hospitalier.

6.1 Impact sur les patients

Les retentissements de ces dysfonctionnements sur les patients sont nombreux. D'abord en termes d'efficacité, car un non-respect des protocoles de chimiothérapie (comme une diminution des doses préconisées selon les recommandations) peut entraîner une perte de chance pour le patient traité.

Mais aussi en termes de sécurité, car les patients sont traités en ambulatoire par l'intermédiaire d'une voie veineuse centrale. Ce dispositif est invasif, et nécessite une manipulation par du personnel soignant formé et ayant une bonne connaissance des pratiques de branchement/débranchement afin de minimiser le risque infectieux. Par ailleurs, s'agissant de produits dangereux, notamment pour l'environnement, leur élimination doit être parfaitement maîtrisée. Il est donc important que le personnel soignant manipule toujours le même matériel afin de bien le connaître.

Enfin, en termes de confort pour le patient il ressort fréquemment une angoisse face à l'utilisation d'une technologie telle que la pompe à perfusion. Ce sentiment est amplifié par ces dysfonctionnements et est à l'origine d'une perte de confiance envers les professionnels de santé et du PSAD.

6.2 Impacts sur le service public hospitalier

6.2.1 Impact sur le service de soins

Le service de soins prenant en charge les patients sera également impacté : comme nous l'avons vu plus haut, les différences que nous avons observé dans les pratiques sont déstabilisantes pour le personnel soignant. De plus, le service sera le premier interlocuteur que le patient choisira en cas de problème rencontré lors de sa cure à domicile. Or, les infirmières se trouvent souvent démunies face à des questions de patients souvent très techniques.

6.2.2 Impact économique

Les différentes conséquences observées chez les patients suite à ces dysfonctionnements vont avoir un retentissement économique. Tout d'abord concernant l'augmentation des séjours hospitaliers dans les cas où le patient n'a pas reçu la dose totale de sa chimiothérapie, pouvant amener à sa ré-hospitalisation afin de lui administrer le volume manquant. Cette problématique implique également la préparation d'une chimiothérapie supplémentaire pour le complément de dose. Par ailleurs, les disparités observées dans les pratiques, et notamment au niveau de la variabilité du kit pour la perfusion continue ainsi que pour sa prescription, peuvent engendrer des dépenses parfois inutiles (facturation de matériel en trop, voire même double facturation). Un manque de visibilité sur la justification des produits et prestations facturés par le PSAD à la CPAM a été ainsi mis en avant.

6.2.3 Impact juridique

La responsabilité d'un PSAD ne peut pas être engagée lorsque celui-ci doit utiliser des appareils défectueux dont il n'est pas le propriétaire au sens des dispositions de l'article 3 de la directive 85/374/CEE du Conseil, du 25 juillet 1985⁵⁰. Cette notion peut causer des dommages au bénéficiaire de la prestation.

C'est le service public hospitalier qui porte la responsabilité des conséquences dommageables pour les usagers imputables à la défaillance des produits et appareils de santé utilisés (CE, 9 juillet 2003, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, n° 220437)⁵¹. Il est donc du devoir du service public hospitalier de s'assurer du bon usage de ce matériel et du bon déroulement de ce parcours de soins.

7 Conclusion et perspectives

Une restructuration du pôle d'HGE avec regroupement sur le site du GHS des activités actuellement réparties sur deux des trois sites du CHU est attendue d'ici juillet 2016. Ceci va entraîner une augmentation considérable de l'activité sur le site de Haut-Lévêque puisque sont attendus 279 places et lits au total.

Comme nous l'avons vu précédemment, les pratiques actuelles concernant la prise en charge des patients traités par du 5-fluorouracile en perfusion continue, sur les deux sites d'oncologie digestive du GHS et du GHSA, sont différentes. Il a été décidé, par les équipes médicales de ces deux structures, qu'après le regroupement, les diffuseurs portables seraient abandonnés au profit des systèmes actifs de perfusion (pompes volumétriques ambulatoires).

Il semble donc impératif, d'ici là, d'harmoniser les pratiques sur le GHS, ce qui permettra une transition d'autant plus facile qu'elle est effectuée en amont de ce déménagement.

Au-delà du regroupement, cette harmonisation des pratiques est indispensable au bon fonctionnement du service, ceci afin d'éviter toute incohérence pour les patients et les professionnels de santé. L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de CCR et traités par du 5-fluorouracile permettra d'optimiser leur parcours de soins en facilitant la

⁵⁰ Directive 85/374/CEE du Conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux. Article 3.

⁵¹ Conseil d'État, 5ème et 7ème sous-sections réunies, 09/07/2003, 220437. Publié au recueil Lebon.

préparation du traitement par les équipes pharmaceutiques, sa mise en œuvre par les équipes médicales et paramédicales et renforcera le lien ville-hôpital qui est aujourd'hui encore trop peu développé. En effet, lorsque le patient quitte l'hôpital, il subsiste un manque de coordination entre les différents professionnels de santé pouvant engendrer pour le patient un sentiment d'insécurité et une mauvaise gestion de son retour à domicile.

C'est donc à ces différents niveaux que nous avons agi, en ciblant différents axes d'amélioration et mettant en place différents projets qui vont être présentés par la suite.

Partie 3

Axes et propositions d'amélioration pour la prise en charge des patients atteints de CCR et traités par le 5-fluorouracile en perfusion continue

I. Groupe de travail

En Juin 2014, un groupe de travail pluridisciplinaire (GTP) sur « l'amélioration de l'administration parentérale des chimiothérapies en ambulatoire » a été créé sur le GHS du CHU de Bordeaux, regroupant différents professionnels. La problématique étudiée était le traitement en ambulatoire des patients, par du 5-fluorouracile en perfusion continue.

1 Composition du GTP

Les cadres de santé des trois services d'HGE du GHS sont à l'initiative de la création de ce groupe de travail. En effet, outre le fait que le 5-fluorouracile soit une chimiothérapie fréquemment utilisée dans ces services, ils étaient confrontés de manière récurrente à des dysfonctionnements dans le circuit hospitalier ainsi que dans la prise en charge ambulatoire de leurs patients, avec des répercussions sur le bon fonctionnement de leurs équipes.

Face à leur demande, il a été décidé de créer ce groupe afin d'essayer de trouver des améliorations possibles à ces problèmes. Ainsi le GTP était composé d'un médecin gastroentérologue, de pharmaciens hospitaliers, d'un cadre de santé, de représentants de la Direction de la qualité et d'un pharmacien représentant de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

2 Objectifs du GTP

L'objectif principal de ce GTP était de construire un cahier des charges décrivant le circuit du 5-fluorouracile administré en ambulatoire à des patients du GHS. Pour cela, un recueil de données a été établi sur 7 mois. Les propositions d'améliorations suivantes ont été faites par les différents protagonistes :

- Une description précise de la composition du kit de matériel nécessaire à l'administration en perfusion continue de la chimiothérapie par 5-fluorouracile ;
- La rédaction et la mise en conformité d'une ordonnance unique pour ce matériel à la sortie des patients pris en charge par des PSAD ;
- La mise en place de tests chez les patients afin de choisir le modèle de pompe à perfusion continue à utiliser dans le cadre de cette prise en charge ;
- La constitution d'un cahier des charges détaillant les rôles et les devoirs du service hospitalier, du PSAD et de l'IDE à domicile prenant en charge le patient.

3 Elargissement du GTP

L'harmonisation des pratiques réalisée par le GTP sera élargie à l'échelle du pôle d'HGE en Juillet 2016 grâce aux résultats obtenus. En effet, ce regroupement qui sera situé sur le GHS nécessitera des structures et équipements déjà mis en place sur ce site, leur optimisation sera donc un avantage qui permettra une transition plus aisée.

II. Les différentes actions d'amélioration mises en place

Pour répondre aux objectifs fixés par le GTP, nous avons mis en place différentes actions permettant une amélioration du circuit du 5-fluorouracile administré en ambulatoire à des patients du GHS.

1 Composition du kit de chimiothérapie

Nous avons voulu lister, de manière claire et précise, le matériel nécessaire à l'administration ambulatoire en perfusion continue de la chimiothérapie par 5-fluorouracile, en se basant sur la LPPR. Dans le service d'HDJ du GHS, nous avons pu suivre la prise en charge d'un patient recevant une chimiothérapie par 5-fluorouracile selon le protocole LV5FU2 simplifié, nous permettant de déterminer « sur le terrain » les réels besoins des soignants.

Il y a différentes étapes lors de la mise en place d'une perfusion à domicile, qui nécessitent l'utilisation d'un matériel spécifique. Ces étapes sont les suivantes :

- La pose de la voie d'abord : il s'agit de la mise en place de l'aiguille de Huber au niveau de la CIP (Figure 12) ;
- Le branchement de la ligne de la perfusion : il s'agit du branchement du perfuseur sur l'aiguille ;
- Le raccordement désigne le branchement du réservoir contenant le 5-fluorouracile, sur la ligne de perfusion branchée ;
- Le débranchement : la ligne de perfusion ainsi que les éléments raccordés (réservoir) sont enlevés et l'aiguille reste en place ;
- La dépose de la ligne de perfusion : il s'agit du retrait de l'aiguille de la CIP. La dépose inclut le débranchement de la ligne de perfusion.

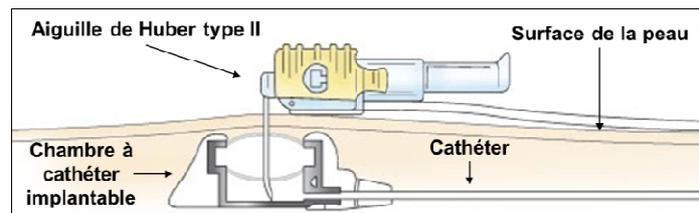


Figure 12 : Aiguille de Huber de type II implantée dans une CIP

Comme nous l'avons vu, à ce jour, aucun texte officiel ne détaille précisément la composition exacte du matériel que doit fournir le PSAD. Or, il existe sur le marché de nombreux sets permettant la pose et le branchement ou la dépose d'une ligne de perfusion. Ces sets peuvent être de composition différente ce qui entraîne un gaspillage potentiellement important des dispositifs fournis ; lors de la réalisation d'un soin à domicile, plusieurs sets peuvent être

ouverts afin de disposer du DM recherché ; et, à l’opposé, le personnel soignant peut rencontrer des difficultés à utiliser l’ensemble des dispositifs du set. C’est pourquoi le rapport sur l’évaluation des DM de l’HAS pour la perfusion à domicile⁵², préconise que le personnel soignant ai la possibilité de choisir soit un ensemble déjà constitué, soit d’assembler lui-même chacun des produits dont il a besoin.

Nous avons donc rédigé une liste du matériel que doit fournir un PSAD dans la prise en charge à domicile des patients traités par 5-fluorouracile en perfusions continue (Tableau V).

Tableau V : Liste du matériel nécessaire à l’administration du 5-fluorouracile par pompe à perfusion continue

Usage	Liste de matériel
Pose de la voie d’abord et branchement immédiat d’une ligne de perfusion	
Pose de la voie d’abord:	- Aiguille de Huber de type II, sécurisée
Pour l’hygiène des mains:	- Gel ou solution hydro-alcoolique
Pour la prévention du risque infectieux:	- 2 paires de gants stériles
Pour l’antisepsie de la peau:	- 10 compresses stériles non tissées
Pour purger le système:	- 1 seringue à embout <i>Luer verouillable</i> stérile - 1 aiguille stérile de diamètre supérieur à 18G - 1 dosette de sérum physiologique de 20 mL
Pour la pose de l’aiguille de Huber de type 2:	- 2 masques chirurgicaux (un pour l’infirmier, un pour le patient) - 1 charlotte et 1 tablier - 1 champ de soin avec fenêtre pour le site d’injection - 1 champ de table pour le matériel
Pour fixer l’aiguille:	- 1 plaquette de deux bandes adhésives stériles
Pour la protection du site de ponction et le maintien de la ligne de perfusion:	- 1 pansement adhésif stérile transparent
Dépose de la ligne de perfusion	
Pour l’hygiène des mains:	- Gel ou solution hydro-alcoolique
Pour la prévention du risque infectieux:	- 2 paires de gants stériles
Pour l’antisepsie de la peau:	- 10 compresses stériles non tissées
Pour la manipulation:	- 2 masques chirurgicaux (un pour l’infirmier, un pour le patient) - 1 charlotte et 1 tablier - 1 champ stérile - 1 seringue à embout <i>Luer verouillable</i> stérile - 1 aiguille stérile de diamètre supérieur à 18G - 1 dosette de sérum physiologique de 20 mL
Pour la protection du site de ponction:	- 1 pansement stérile avec compresse intégrée
Administration par pompe à perfusion	
Pour la perfusion:	- 1 pompe à perfusion avec piles
Pour le remplissage:	- 1 réservoir (cassette) - 1 tubulure

⁵² HAS. Evaluation des dispositifs médicaux pour la perfusion à domicile. Révision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables : « Dispositifs médicaux pour perfusion à domicile ». 2010.

2 Ordonnance unique de sortie

2.1 Généralités

Comme nous l'avons vu, il était nécessaire de rédiger une ordonnance type et de définir les conditions de prise en charge des DM utilisés pour la perfusion de 5-fluorouracile à domicile. Lorsqu'un patient vient en HDJ pour faire sa cure, il débute la journée par une consultation médicale au cours de laquelle est normalement prescrite, informatiquement, la chimiothérapie qu'il recevra en partie sur la journée. Si tout se déroule bien, le médecin passera un peu plus tard, voir le patient, afin de lui fournir une ordonnance signée sur laquelle sera prescrit le matériel que le PSAD devra se charger de récupérer et de délivrer dans le service pour la cure suivante. Comme nous l'avons vu plus haut, cette ordonnance peut être différente selon le PSAD qui prend en charge le patient ou s'il s'agit d'une ordonnance fournie par le service.

Or, selon la réglementation en vigueur, la prescription des médicaments doit être conforme à l'AMM et établie par un médecin, ce qui est le cas. La prescription des DM doit être, quant à elle, effectuée par un professionnel de santé habilité, n'étant pas exclusivement le médecin à l'origine de la prescription du 5-fluorouracile. Or, aujourd'hui, c'est le PSAD qui rédige et fournit cette ordonnance au médecin hospitalier.

2.2 Rédaction d'une ordonnance unique

Nous avons donc décidé de rédiger un modèle d'ordonnance unique, répondant aux différents critères de la réglementation en vigueur (Annexe 6). Pour cela, nous avons utilisé la liste du matériel nécessaire à l'administration ambulatoire en perfusion continue de la chimiothérapie par 5-fluorouracile précédemment établie (Tableau V). Nous avons également contacté un pharmacien représentant de la CNAMTS travaillant sur le thème de la perfusion à domicile, qui a pu nous renseigner sur différents points devant être mentionnés sur cette prescription, à savoir :

- **La voie d'abord**, soit une administration par voie intraveineuse sur chambre à cathéter implantable ;
- **Le mode d'administration**, soit en perfusion continue par système actif de pompe à perfusion ;
- **Le médicament perfusé** ;
- **La location de la pompe pour 2 jours**, car l'administration est de 46 heures ;

- **Un forfait de mise à disposition de la pompe pour le traitement à domicile des patients, valable pour quatre semaines, incluant :**
 - la livraison du matériel et des consommables,
 - la fourniture de la notice d'utilisation du matériel et d'un livret patient comprenant les coordonnées du prestataire en français,
 - la démonstration de l'utilisation du matériel,
 - l'organisation d'une astreinte 24 heures sur 24, 7 jours sur 7,
 - l'intervention, si nécessaire à domicile, au plus tard dans les 12 heures suivant la demande, pour la maintenance et la réparation du matériel. En cas d'impossibilité de réparation dans les 24 heures, la fourniture d'une pompe à perfusion de remplacement,
 - la récupération du matériel en fin de cure, son nettoyage, sa désinfection et sa révision technique.
- **Le matériel nécessaire à la perfusion continue**, soit une tubulure et un réservoir ;
- **Le set de débranchement**, nommé set de rinçage sur la LPPR ;
- **La durée de validité de l'ordonnance** : nous avons décidé, avec l'accord du pharmacien représentant de la CNAMTS, de limiter la durée des renouvellements et d'établir cette prescription uniquement pour une cure. En effet, d'une cure à l'autre, le traitement peut être modifié voire même stoppé si le patient présente une mauvaise tolérance aux traitements ou s'il décède. Limiter la prescription de matériel à une seule cure permet de l'adapter à chacune de ses visites en HDJ et d'éviter une accumulation de matériel dans le service ou au domicile du patient.

Dans cette prescription (Annexe 6), ne sont pas mentionnés l'aiguille de Huber de type II et le set de branchement : en effet, la CNAMTS n'accepte pas la facturation d'un set de pose sur voie veineuse centrale puisque la perfusion de 5-fluorouracile est lancée en fin de séance de chimiothérapie ambulatoire en HDJ. Ce set est donc fourni par le CHU et son remboursement est prévu dans la valorisation des séjours. A ce jour, il faut noter que certains prestataires fournissent ces sets dans leur kit.

Lorsque nous avons échangé avec les équipes hospitalières, nous nous sommes rendu compte que certains prestataires fournissaient dans leur kit, à la place de l'aiguille, de la seringue et de la dosette de sérum physiologique destinés à purger le système, une seringue prête à l'emploi,

pré-remplie avec du sérum physiologique. Les soignants étaient totalement satisfaits par ce dispositif, leur permettant un gain de temps en termes de manipulations. Or, il s'avère que ce dispositif est en fait un médicament et non un DM : ceci signifie que seuls les pharmaciens peuvent le dispenser. Nous avons trouvé trop restrictif d'imposer ce choix aux PSAD souhaitant fournir ce type de prestation. Nous sommes donc restés sur le modèle présenté dans le Tableau V, avec la fourniture d'une seringue, d'une aiguille et d'une dosette de sérum physiologique.

Enfin, nous avons profité de la rédaction de cette ordonnance sur un modèle unique pour palier à la difficulté que rencontrent trop souvent les PSAD pour connaître les dates des prochaines cures de leurs patients. Nous avons rajouté sur la prescription la mention « Cure du..... au..... » afin que, lorsque le médecin prescrit la cure suivante, il puisse y ajouter la date de la prochaine visite. Lorsque le PSAD va récupérer la prescription, l'information lui sera ainsi directement transmise.

3 Le choix de la pompe à perfusion

3.1 Diffuseur portable stérile vs Pompe à perfusion ambulatoire

Comme nous l'avons vu, actuellement, deux dispositifs sont utilisés sur le CHU de Bordeaux. Il s'agit des pompes à perfusion ambulatoire sur l'hôpital Haut-Lévêque du GHS, et des diffuseurs portables stériles sur l'hôpital Saint-André du GHSA. Or, l'utilisation du diffuseur portable stérile sera abandonnée après le regroupement de l'HGE sur un seul site, prévue pour juillet 2016. Différents aspects ont été ainsi analysés :

- L'aspect sécuritaire du matériel

La pompe à perfusion présente une fiabilité et une précision des débits de perfusion qu'il est impossible d'atteindre avec un diffuseur portable. De plus le diffuseur portable stérile peut présenter une variation du débit de perfusion en fonction de la température, du soluté utilisé et ne bénéficie d'aucun système d'alarme en cas d'occlusion (Tableau VI).

Différentes études, relativement anciennes, ont été effectuées dans le but d'évaluer ces diffuseurs portables. Il en ressort que les patients préfèrent ces diffuseurs, qui permettent de

rendre la maladie moins visible à l'inverse des dispositifs électriques⁵³. Cependant, il est aussi nécessaire de prendre en compte les performances de ces diffuseurs élastomériques en ce qui concerne leur débit. En effet, lorsque ce dernier diffère du débit prescrit, les concentrations sanguines obtenues peuvent se trouver en-dehors de l'index thérapeutique. Ces dispositifs présentent un profil cinétique bien particulier se caractérisant par un débit légèrement plus élevé au début et à la fin de la perfusion. Toutefois, dans le cas de médicaments ayant une demi-vie courte tels que 5-fluorouracile, l'impact des changements de flux intermittents sur la concentration d'état stationnaire est de courte durée et ne conduit pas à l'accumulation du médicament. Ceci suggère que l'effet pharmacodynamique de 5-fluorouracile en perfusion continue ne devrait pas être affecté par des irrégularités de flux transitoires⁵⁴.

Tableau VI : Avantages et inconvénients des deux dispositifs permettant la perfusion continue

Diffuseur portable stérile		Système actif ambulatoire	
Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
Faiblement encombrant et léger	Pas d'alarme en cas d'occlusion	Alarmes en cas de problème	Effet psychologique néfaste des alarmes
Facilité d'emploi	Pas de réajustement du débit	Programmation, fiabilité et précision des débits	Formation d'utilisation spécifique
Insonore	Choix des débits et du temps de perfusion limités	Souplesse d'utilisation	Maintenance permanente
Autonome (sans pile) et indérégable	Variation du débit en fonction de la température ou du soluté	Verrouillage de la programmation	Nécessite la collaboration du patient

- L'aspect économique

Il s'avère que d'un point de vue économique, l'utilisation d'un diffuseur portable stérile pour la perfusion en ambulatoire du 5-fluorouracile, revient deux fois moins cher, en coûts directs, que celle d'une pompe à perfusion (prise en charge globale, en tenant compte de l'ensemble du matériel nécessaire sur la base des tarifs définis par la LPPR) (Tableau VII).

⁵³ Ackermann, M., Maier, S., Ing, H., et al., Evaluation of the design and reliability of three elastomeric and one mechanical infusers. *J Oncol Pharm Pract.* 2007. 13: p. 77-84.

⁵⁴ Zahnd, D., Aebi, S., Rusterholz, S., et al., A randomized crossover trial assessing patient preference for two different types of portable infusion-pump devices. *Ann Oncol.* 1999. 10: p. 727-729.

**Tableau VII : Prise en charge globale des deux dispositifs permettant la perfusion
continue**

Diffuseur portable stérile		Système actif ambulatoire	
Matériel ou prestation	Tarif TTC	Matériel ou prestation	Tarif TTC
Diffuseur portable stérile pour perfusion d'une durée ≥ 6 heures et < 72 heures	32 euros	Forfait journalier pour location pompe programmable	9,15 euros
Forfait de mise à disposition à domicile pour quatre semaines	30,49 euros	Accessoires à usage unique pour pompes ambulatoires	35,06 euros
Accessoires pour CIP	align="center">8,08 euros	Forfait de mise à disposition à domicile pour quatre semaines	83,85 euros
		Accessoires pour CIP	8,08 euros
Total pour une cure	70,57	Total pour une cure	145,29

- Conclusion

D'un premier abord, le système de diffuseur portable semble être plus adapté pour l'administration en perfusion continue du 5-fluorouracile. En effet, sur le plan strictement tarifaire, son utilisation revient moins chère aux organismes payeurs que l'utilisation des pompes à perfusion. Il s'agit également d'un système plus confortable pour les patients puisqu'il est plus léger et moins volumineux, rendant leur maladie moins visible. Mais l'expérience de leur utilisation, par les équipes médicales, pour les patients de l'hôpital Saint-André du GHSA, fait que le choix s'est tourné vers les pompes à perfusion pour le regroupement de l'HGE, en raison de leur sécurité d'utilisation et leur fiabilité, les rendant plus efficaces dans le cadre d'une administration de cytotoxiques. En effet, il s'agit de l'administration d'une chimiothérapie, donc d'un produit dangereux, à domicile. La sécurité du patient est donc primordiale. La présence d'alarme est donc indispensable. Par ailleurs, les pompes à perfusion permettent une traçabilité des événements qui se sont produits durant la perfusion, que l'on peut extraire sur un ordinateur sous formes de tableur, ce qui est très utile et sécurisant pour les patients.

3.2 La pompe à perfusion

La pompe à perfusion est un élément majeur dans le traitement par 5-fluorouracile en perfusion continue. Elle permet un contrôle strict du débit de perfusion, ce qui est utile pour des médicaments :

- A index thérapeutique étroit ;
- Nécessitant une durée d'administration maîtrisée.

Une erreur de débit pourrait avoir des conséquences en termes de tolérance mais aussi d'efficacité.

La pompe à perfusion est une pompe électrique à tubulure qui permet l'administration de médicaments injectables dans le système circulatoire d'un patient par voie parentérale, d'un volume supérieur à 60 mL. En deçà, on utilise des pousse-seringues électriques. Les pompes à perfusion les plus fréquemment utilisées sont les pompes à réglage de débit, encore appelées pompes volumétriques. Elles présentent habituellement plusieurs possibilités de programmation : par exemple un volume donné à perfuser sur une période donnée ou encore le réglage d'un débit. Leur alimentation électrique peut se faire sur piles, sur batterie ou sur secteur. Elles sont généralement munies d'alarmes visuelles ou sonores, qui permettent de signaler tout évènement intercurrent pouvant perturber le fonctionnement normal du dispositif (batterie faible, occlusion, présence d'air en aval ou en amont de la tubulure, fin de perfusion,...).

En France, les performances des pompes à perfusion sont définies dans la norme NF S 90-250, qui impose⁵⁵ :

- Un écart maximum de débit moyenné sur 5 minutes ou plus, qui ne doit pas être $\geq 5,0$ % du débit nominal ;
- Un débit moyen sur une heure, qui ne doit pas varier de $\pm 5,0$ % en cas de perfusion sur une longue période ;
- Une exactitude sur le volume qui doit être $\leq 5,0$ % si la pompe affiche le volume total perfusé ou à perfuser.
- Les pompes doivent être utilisées avec les tubulures recommandées par les fabricants.

3.3 Les différentes pompes

Sur le marché, il existe plusieurs pompes dont les caractéristiques permettent l'utilisation pour la perfusion continue en ambulatoire de cytotoxiques et notamment de 5-fluorouracile (Tableau VIII). Avec pour objectif l'harmonisation des pratiques, nous avons souhaité confronter ces différents dispositifs afin de déterminer celui le plus adapté dans cette indication. Nous avons décidé de ne pas nommer ces dispositifs. Nous parlerons donc des pompes 1 à 5.

⁵⁵ Guide de recommandations de dispositifs médicaux. Préparation et Administration des Médicaments à Risques pour le Personnel et l'Environnement. Groupe de travail GERPAC-EUROPHARMAT. 2007.

Tableau VIII : Les différentes pompes permettant la perfusion continue en ambulatoire de cytotoxiques et leurs principales utilisations sur le CHU de Bordeaux

	Pompe 1	Pompe 2	Pompe 3	Pompe 4	Pompe 5
Utilisation sur le CHU	Actuellement utilisées pour l'administration de fluorouracile en perfusion continue		Utilisées pour la PCA, la nutrition parentérale...		

Actuellement, dans le service, sont utilisées les pompes 1 et 2, qui sont issues du même laboratoire, une pompe de l'ancienne et une pompe de la nouvelle génération.

3.4 Procédure de choix

Pour choisir une pompe, un travail collaboratif a été mis en place entre l'équipe de l'URC de la pharmacie à usage intérieur (pharmaciens et préparateurs) et celle du service d'HDJ d'HGE (médecin, cadre de santé et infirmier(e)s) du GHS. Cette procédure a été décomposée en plusieurs étapes.

3.4.1 Présentation du matériel

Pour chacun des dispositifs, les pharmaciens et la cadre de santé de l'HDJ ont rencontré les responsables commerciaux des différents laboratoires pour la section perfusion. Ces derniers ont effectué une présentation de chacun des systèmes, pouvant démontrer leurs intérêts respectifs, leur mode de fonctionnement et des accessoires annexes. Des questions ont pu être posées, tant du point de vue de la préparation de la chimiothérapie avec les consommables spécifiques, que du point de vue des modalités d'administration par les infirmières du service.

3.4.2 Rédaction des fiches d'évaluation

Suite à ces rencontres, nous avons pu rédiger une fiche spécifique à chacune des pompes, en listant différents critères, nous semblant primordiaux pour leur utilisation dans l'administration du 5-fluorouracile en ambulatoire, en perfusion continue (Tableaux IX et X).

Tableau IX : Caractéristiques techniques des pompes à perfusion 1 et 2

	Pompe 1	Pompe 2
Critères généraux		
Prix pompe	<i>Non communiqué</i>	Environ 1500 – 2000 euros
Prix consommables	Environ 7 – 10 euros	Environ 7 – 10 euros
Système de traçabilité:		
- De la pompe	Numéro de série sur la pompe	Numéro de série sur la pompe
- De l'administration	Historique des 1000 derniers événements sur pompe	Historique des 5000 derniers événements sur PC
Critères pour le patient		
Poids (avec consommable vide)	<i>Non communiqué</i>	660 g
Taille	<i>Non communiqué</i>	23 x 4 x 10 cm
Alimentation	2 piles type AA et secteur	4 piles type AA, batterie et secteur
Autonomie	<i>Non communiqué</i>	Avec piles : 120 h à 10 mL/h
Précision	6 %	6 %
Sécurité:		
- Alarmes	Pile – occlusion – bulle d'air Pré-alarme de fin et alarme de fin de perfusion	Pile – occlusion – bulle d'air Pré-alarme de fin et alarme de fin de perfusion
- Sécurité	Verrouillage de la pompe	Verrouillage de la pompe
Sacoche	Sacoche de transport et bandoulière	Sacoche de transport et bandoulière
Protection du consommable	Réservoir inclus dans une cassette	Réservoir inclus dans une cassette
Critères pour les soignants du services		
Purge de la tubulure	Manuelle	Manuelle
Débits	En perfusion continue, de 0,1 à 125 mL/h	En perfusion continue, de 0,1 à 500 mL/h
Consommables:		
- Tubulure	Avec raccords Luer Lock, valve anti-siphon et clamp, 3 tailles (76 à 152 cm)	Avec raccords Luer Lock, valve anti-siphon et clamp, 3 tailles (76 à 152 cm)
- Réservoir	Cassette réservoir de 50,100 ou 250 mL	Cassette réservoir de 50,100 ou 250 mL
Critères pour les préparateurs de l'URC de la pharmacie		
Consommables:		
- Tubulure	Tubulure d'extension à relier à la cassette, avec raccord Luer Lock mâle/mâle Plastifiant: TOTM*	Tubulure d'extension à relier à la cassette, avec raccord Luer Lock mâle/mâle Plastifiant: TOTM*
- Réservoir	Cassette réservoir rigide de 50,100 ou 250 mL à usage unique Plastifiant: DHEP**	Cassette réservoir rigide de 50,100 ou 250 mL à usage unique Plastifiant: DHEP**

* tri-2- ethylhexyl trimellitate

** phtalate de di-(2-éthylhexyle)

Tableau X : Caractéristiques techniques des pompes à perfusion 3, 4 et 5

	Pompe 3	Pompe 4	Pompe 5
Critères généraux			
Prix pompe	Environ 2000 euros	Environ 1500 - 2000 euros	Environ 2000 euros
Prix consommables	13 - 14 euros	Environ 6 - 8 euros	Environ 10 euros
Système de traçabilité:			
- De la pompe	Numéro de série	Numéro de série	Numéro de série
- De l'administration	Historique des 6500 derniers événements sur PC	Historique des 6500 derniers événements sur PC	Historique des 8000 derniers événements sur PC
Critères pour le patient			
Poids (consommable vide)	300 grammes	418 grammes	395 grammes
Taille	130 x 90 x 46 mm	143 x 96 x 49 mm	110 x 80 x 35 mm
Alimentation	Pile 9V, batterie et secteur	Batterie et secteur	Batterie et secteur
Autonomie	Avec pile: 10 j à 2 mL/h	Sur batterie: 48 h à 2 mL/h	Sur batterie: 62-78 h à 2 mL/h
Précision	5 %	2,5 %	5 %
Sécurité:			
- Alarmes	Pile – occlusion – bulle d'air Pré-alarme de fin et alarme de fin de perfusion	Pile – occlusion – bulle d'air Pré-alarme de fin et alarme de fin de perfusion	Batterie – occlusion – bulle d'air Pré-alarme de fin et alarme de fin de perfusion
- Sécurité	Verrouillage de la pompe	Verrouillage de la pompe	Verrouillage de la pompe
Sacoche	Sacoche banane	Non communiqué par le fabricant	Sacoche de transport avec ceinture ou bandoulière
Protection du consommable	Boiter attachant à la pompe	Possibilité de verrouiller poche dans boîtier avec clef	Boiter attachant à la pompe
Critères pour les soignants du services			
Purge de la tubulure	Manuelle	Automatique ou manuelle	Manuelle
Débits	En perfusion continue, de 0,1 à 100 mL/h	En perfusion continue, de 0,1 à 1000 mL/h	En perfusion continue, de 0,1 à 500 mL/h
Consommables:			
- Tubulure	Avec raccords Luer Lock, valve anti-siphon et anti-retour, filtre éliminateur de bulles d'air, anti-plicature et clamp, 150 cm, directement reliée au réservoir	Avec raccords Luer Lock, valve anti-siphon et anti-retour, anti-plicature et clamp, 280 cm	Avec raccords Luer Lock, filtre éliminateur de bulles d'air, anti-plicature et clamp, 220 cm, directement reliée au réservoir
- Réservoir	Réservoir souple de 100 mL	Pas de réservoir fourni – poche de NaCl 100 mL	Réservoir souple de 150 mL
Critères pour les préparateurs de l'URC de la pharmacie			
Consommables:			
- Tubulure	Tubulure reliée au réservoir, avec raccord Luer Lock mâle/mâle Plastifiant: PVC* sans DEHP**	Tubulure d'extension à relier au réservoir, avec raccord Luer Lock mâle/mâle Plastifiant: non communiqué	Tubulure reliée au réservoir, avec raccord Luer Lock mâle/mâle Plastifiant: PVC*/EVA**/PE**** sans DEHP**
- Réservoir	Réservoir souple de 100 mL à usage unique Plastifiant: PVC* sans DEHP**	Non fourni	Réservoir souple de 150 mL à usage unique Plastifiant: PVC* sans DEHP**

* polychlorure de vinyle

** phtalate de di-(2-éthylhexyle)

*** éthylène-acétate de vinyle

**** polyéthylène

3.4.3 Sélection des pompes à tester

Les patients recevant du 5-fluorouracile en perfusion continue, sont des patients fragilisés, tant physiquement que psychologiquement. Ces patients sont traités pour un cancer et la plupart du temps, il s'agit de personnes âgées. Il nous était donc impossible de leur faire tester de nouvelles pompes sans nous être assurés, au préalable, que cela n'impacterait leur prise en charge en termes de sécurité, d'efficacité et de confort. A la suite de la présentation des trois nouveaux dispositifs (pompes 3, 4 et 5), et de la rédaction des fiches résumant leurs principales caractéristiques (Tableaux IX et X), nous avons établi un cahier des charges des critères que les pompes devaient impérativement respecter afin de pouvoir participer aux tests chez les patients.

Ces critères ont été validés par le GTP. Ainsi la pompe devra présenter les critères ci-dessous.

- Un système de traçabilité comprenant le numéro de série et l'historique des évènements sur PC (Personal Computer) ;
- Une autonomie d'au moins 60 heures (sans branchement sur le secteur ou recharge de la batterie) ;
- Une précision du débit de plus ou moins 5,0 % ;
- Des critères de sécurité pour le patient :
 - o Une protection rigide pour le consommable contenant la chimiothérapie,
 - o Le verrouillage de la pompe pour limiter l'accès du patient à certaines fonctions de programmation,
 - o La présence d'alarmes, permettant de signaler tout évènement indésirable (occlusion, batterie faible, bulle d'air si absence de filtre éliminateur d'air).
- Une tubulure avec des raccords Luer Lock.

La conclusion de cette analyse est que les pompes 3 et 5 sont des candidates pour des tests effectués chez des patients, leurs critères correspondant à ceux du cahier des charges. Par contre, nous avons dû écarter la pompe 4, car elle ne répondait pas au cahier des charges. En effet, l'autonomie de la batterie, à un débit de 2,0 mL/h est de 48h, durée limitée car la pompe présente un écran couleur. Nous avons déterminé une durée minimale de 60 heures dans le cahier des charges, afin de garantir la tenue de la pompe sur la journée d'hospitalisation, les infirmier(e)s programmant en général la pompe dans la matinée alors que le patient ne sera branché que dans l'après-midi et sur la durée de la cure, soit 46 heures. Ceci nous semblait

être une difficulté pour les patients qui, jusqu'à présent, n'avait pas besoin de se soucier de l'autonomie de la batterie, puisque celle-ci était largement supérieure à la durée de la cure.

3.5 Tests des pompes chez des patients

3.5.1 Matériel et méthodologie

3.5.1.1 Choix des patients

Les patients chez qui nous avons décidé de tester les nouvelles pompes ont été sélectionnés par la cadre de santé du service d'HDJ d'HGE. En effet, s'agissant d'un service dans lequel les patients reviennent régulièrement pour faire leurs cures, celle-ci les connaît bien, et a donc été capable de juger ceux qui étaient en capacités physique et psychologique de participer à cette évaluation. Nous les avons également sélectionnés, après accord du médecin gastroentérologue du service.

3.5.1.2 Design de l'étude

Lorsque nous avons voulu déterminer la manière dont nous allions monter cette étude, nous avons été confrontés à un problème, à savoir la difficulté de faire tester 4 pompes (pompes 1, 2, 3 et 5) à chacun des patients, cela pouvant être source de confusion et de stress pour eux. Aussi, nous avons décidé de mettre en place le protocole qui nous a semblé le plus adapté possible (Tableau XI) :

- Tout d'abord, nous avons sélectionné six patients utilisant la pompe 1, chez deux prestataires différents (PSAD 1 et 2), soit trois patients par prestataire.
- Puis nous avons sélectionné trois patients utilisant la pompe 2, chez le seul prestataire (PSAD 3) possédant cette pompe.

Nous avons demandé à ces neuf patients d'évaluer l'utilisation de leur pompe habituelle, au cours d'une cure. Puis, à la cure suivante, 15 jours plus tard, nous leurs avons fait tester la pompe 3 en évaluant son utilisation. Ainsi la pompe retenue pourra alors être comparée à la pompe 5 lors d'un dernier test chez trois patients.

Tableau XI : Design de la partie 1 de l'étude comparant l'utilisation des différentes pompes à perfusion pour l'administration de 5-fluorouracile en ambulatoire

	PSAD 1	PSAD 2	PSAD 3
Nombre de patients	3	3	3
Pompe utilisée initialement	Pompe 1	Pompe 1	Pompe 2
Pompe utilisée 15 j plus tard	Pompe 3	Pompe 3	Pompe 3

3.5.1.3 Support utilisés

Au cours de ces tests, nous avons utilisé différents outils que nous avons construits :

- Une fiche d'information sur l'intérêt et le déroulement des tests, à l'attention des patients (Annexe 7) ;
- Un formulaire de consentement libre et éclairé que nous demandons au patient de signer, une fois que les informations lui ont été fournies (Annexe 8) ;
- Des fiches d'évaluation pour les différentes pompes testées. Nous avons choisis d'évaluer pour chacune d'entre elles différents items que nous avons cotés à l'aide de trois critères de jugement tels que, pas satisfait, plutôt satisfait et très satisfait. Ces fiches ont été créées pour les acteurs impliqués dans le parcours de soins du patient :
 - o Pour le préparateur en pharmacie qui prépare la perfusion continue (Annexe 9),
 - o Pour les infirmier(e)s du service hospitalier qui branchent la perfusion au patient (Annexe 10),
 - o Pour le patient qui reçoit la perfusion (Annexe 11),
 - o Pour le PSAD qui fournit le matériel au patient (Annexe 12),
 - o Pour l'infirmier(e) à domicile qui débranche la chimiothérapie du patient (Annexe 13).

Après chacun des tests, nous avons récupéré les fiches d'évaluation et nous avons regroupées les données afin qu'elles puissent être analysées.

3.5.2 Résultats préliminaires

Depuis janvier 2015, nous avons mis en place, pour les différentes pompes, des tests qui sont actuellement toujours en cours. A ce jour, nous avons réalisé la première partie des tests, c'est-à-dire la comparaison entre les pompes 1 et 2 utilisées dans le service et la pompe 3.

Ainsi, huit patients ont été inclus : cinq utilisant la pompe 1, répartis sur deux PSAD différents (au lieu de six prévus initialement) et les trois autres utilisant la pompe 2, chez le même PSAD. Lors d'une première cure, chacun de ces patients, ainsi que tous les acteurs intervenant ont évalué l'utilisation de la pompe habituelle. Puis, 15 jours plus tard, la cure s'est déroulée cette fois avec la pompe 3, chez tous les patients. Dans ce travail, nous ne discuterons que des résultats de la comparaison entre la pompe 1 et la pompe 3, tous les questionnaires d'évaluation n'ayant pas encore pu être récupérés et analysés.

Nous avons analysé la satisfaction d'utilisation et de manipulation des différents acteurs du circuit pour chacun des systèmes. Pour cela, nous avons déterminé le pourcentage global de satisfaction, tous items confondus, pour chacun d'entre eux. A chacun des tests, nous avons également demandé aux évaluateurs de donner une note entre 0 et 10 sur leur satisfaction globale d'utilisation.

Méthode statistique : La réalisation des analyses statistiques a été réalisée sur le logiciel XLSTAT® (version 2015.03.11). Après une analyse descriptive (fréquences, moyennes, écart-type) des différentes variables, les fréquences ont été comparées avec le test exact de Fisher. Le degré de signification a été fixé à 5 %.

3.5.2.1 Evaluation du préparateur de l'URC

Nous avons récupéré 100,0 % des questionnaires donnés aux préparateurs de l'URC ayant participé aux tests. Nous avons pu ainsi comparer leur satisfaction dans la fabrication de la préparation de 5-fluorouracile avec le matériel de la pompe 1 (ou 2, le matériel étant identique) et avec le matériel de la pompe 3 (Figure 14). Ainsi, pour les pompes 1 et 2, 45,0 % des critères ont été jugés comme non satisfaisants et 25,0 % jugés comme très satisfaisants. Les remarques les plus souvent relevées étaient une difficulté à effectuer la purge des bulles d'air, l'existence d'une perméabilité au niveau du bouchon, et une résistance pour remplir le consommable. Pour la pompe 3, 2,5 % des critères ont été jugés comme non satisfaisants et 57,5 % jugés comme très satisfaisants. Cette fois les remarques effectuées ont été des problèmes de familiarisation avec le nouveau dispositif, une résistance pour remplir le consommable et la difficulté à purger la tubulure de façon manuelle.

La moyenne des notes de satisfaction générale d'utilisation était significativement plus élevée pour la pompe 3 (7.6) que pour les pompes 1 et 2 (5.4). Ces résultats sont illustrés dans la figure 13 ci-dessous.

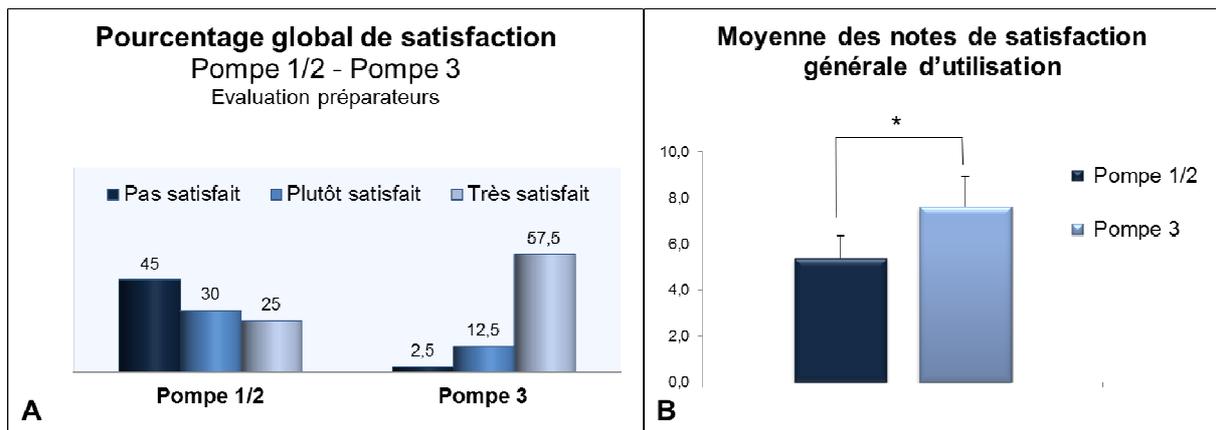


Figure 13 : Evaluation de la satisfaction des préparateurs hospitaliers de l'URC

(A) Pourcentage global de satisfaction, (B) Moyenne des notes de satisfaction générale d'utilisation (* : p<0.05)

3.5.2.2 Evaluation des IDE du service

Nous avons récupéré 100,0 % des questionnaires donnés aux infirmier(e)s du service hospitalier ayant participé aux tests. Nous avons pu ainsi comparer leur satisfaction dans la manipulation de la pompe 1 et de la pompe 3 (Figure 15). Ainsi, pour la pompe 1, 28,0 % des critères ont été jugés comme non satisfaisants et 22,0 % jugés comme très satisfaisants. Les remarques les plus souvent relevées ont été la nécessité d'un nombre de manipulations trop important pour programmer la pompe, une installation compliquée dans certaines sacoches et une absence de visibilité sur l'écran d'accueil pour l'autonomie des piles. Pour la pompe 3, 11,0 % des critères ont été jugés comme non satisfaisants et 47,0 % jugés comme très satisfaisants. Cette fois les remarques effectuées ont été des problèmes de familiarisation avec le nouveau dispositif, la clarté trop importante de l'écran, une difficulté pour installer le consommable dans le boîtier de la pompe. Mais il a également été noté que la pompe était plus légère que celle actuellement utilisée.

La moyenne des notes de satisfaction générale d'utilisation n'était pas significativement plus élevée pour la pompe 3 (7,7) que pour la pompe 1 (6,5). Ces résultats sont illustrés dans la figure 14 ci-dessous.

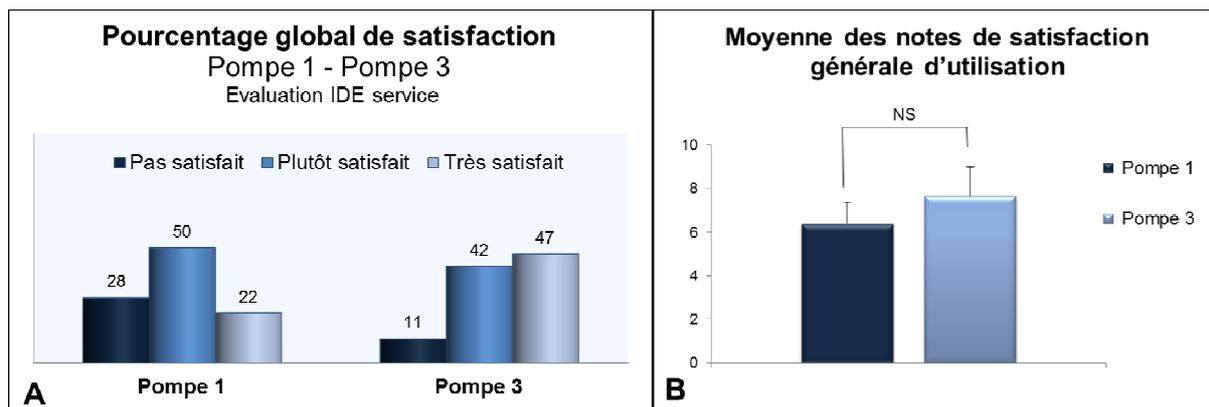


Figure 14 : Evaluation de la satisfaction des IDE du service hospitalier

(A) Pourcentage global de satisfaction, (B) Moyenne des notes de satisfaction générale d'utilisation (NS : non significatif, $p \geq 0.05$)

3.5.2.3 Evaluation du patient

Nous avons récupéré 100,0 % des questionnaires donnés aux patients ayant participé aux tests. Nous avons pu ainsi comparer leur satisfaction dans l'utilisation de la pompe 1 et de la pompe 3 (Figure 16). Ainsi avec pour la pompe 1, 15,0 % des critères ont été jugés comme non satisfaisants et 40,0 % jugés comme très satisfaisants. Les remarques relevées ont été peu nombreuses, avec mention d'un bruit important de la pompe et de la complexité pour arrêter les alarmes quand elles se déclenchaient. Pour la pompe 3, 0 % des critères ont été jugés comme non satisfaisants et 59,0 % jugés comme très satisfaisants. Cette fois les remarques effectuées ont concerné la pompe jugée comme étant silencieuse et légère.

La moyenne des notes de satisfaction générale d'utilisation était significativement plus élevée pour la pompe 3 (8,8) que pour la pompe 1 (6,9). Ces résultats sont illustrés dans la figure 15 ci-dessous.

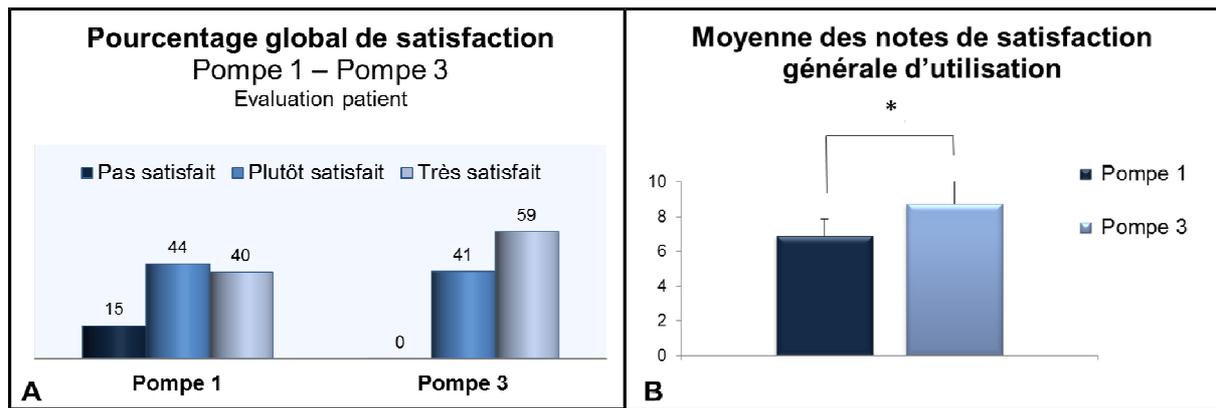


Figure 15 : Evaluation de la satisfaction des patients

(A) Pourcentage global de satisfaction, (B) Moyenne des notes de satisfaction générale d'utilisation (* : $p < 0.05$)

3.5.2.4 Evaluation du PSAD

Nous n'avons reçu, à ce jour, aucun retour des questionnaires de satisfaction de la part des PSAD pour l'utilisation des pompes 1 et 3.

3.5.2.5 Evaluation des IDE à domicile

Nous avons reçu deux questionnaires de satisfaction de la part des IDE à domicile pour la pompe 1 et 2. Concernant la pompe 2, soit 40,0 % de réponse. Nous n'avons donc pas pu comparer leur satisfaction dans l'utilisation de la pompe 1 et de la pompe 3. Pour la pompe 1, 14,0 % des critères ont été jugés comme non satisfaisants et 57,0 % jugés comme très satisfaisants. Les remarques relevées concernaient le fait que la pompe était bruyante, lourde et complexe à programmer. Pour la pompe 3, 0 % des critères ont été jugés comme non satisfaisants et 93,0 % jugés comme très satisfaisants. Aucune remarque n'a été faite.

La moyenne des notes de satisfaction était de 6,0 pour la pompe 1 et de 8,0 pour la pompe 3. Ces résultats sont illustrés dans la figure 16 ci-dessous.

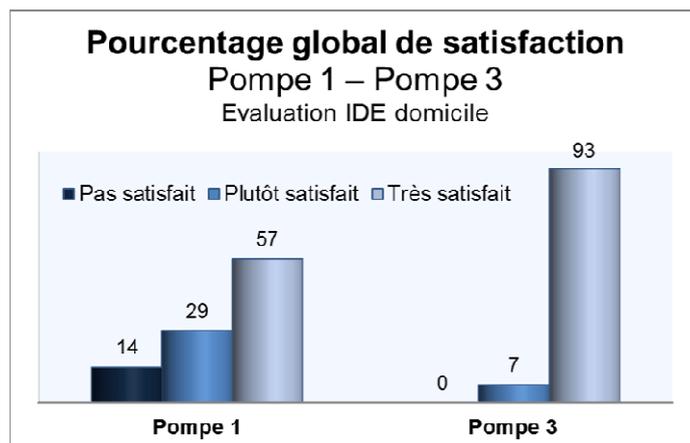


Figure 16 : Evaluation de la satisfaction des IDE à domicile en pourcentage global de satisfaction

3.5.3 Conclusion

Concernant le comparatif entre la pompe 1 et la pompe 3 : nous pouvons aujourd’hui dire que l’utilisation et la manipulation de la pompe 3 semblent largement plus satisfaisante que pour la pompe 1, que ce soit pour la préparation de la chimiothérapie, sa manipulation dans le service ou de l’utilisation par le patient et les IDE à domicile. La pompe 1 est une pompe de l’« ancienne génération », avec une moins bonne précision, une difficulté dans la manipulation des cassettes afin de purger les bulles d’air. Elle est également presque 2 fois plus lourde que la pompe 3. Le contrôle quantitatif est également impossible par HPLC en raison la non homogénéité de la solution contenue dans la tubulure reliée à la cassette, qui est la seule voie d’accès au réservoir. Enfin du point de vu de la sécurité, l’historique des derniers évènements n’est consultable que sur l’écran de la pompe et ne peut être enregistré. Ceci pose problème car, plusieurs fois par semaine, des patients contactent le service hospitalier afin de faire part de certains dysfonctionnements qu’ils ont rencontrés au cours de leur cure à la maison. Une extraction de données de la pompe à perfusion est ainsi demandée au PSAD afin de déterminer l’origine du problème. Le plus souvent, il s’agit d’une mauvais compréhension du système de perfusion de la part du patient, et une nouvelle information lui est ainsi donnée afin d’éviter que le problème ne se reproduise.

La pompe 3 est, quant à elle, une pompe dite de « nouvelle génération » : elle est silencieuse, plus légère et compacte. Elle dispose de consommables très maniables, ce qui facilite la préparation de la chimiothérapie. Le réservoir possède un port d’entrée indépendant de la tubulure, ce qui permettrait la quantification par HPLC à l’URC de la Pharmacie. Les 6500

derniers événements sont enregistrés et peuvent être extraits à la demande sur PC. La tubulure est reliée au réservoir, et la purge s'effectue donc sous isolateur (actuellement elle est réalisée dans le service), ce qui est très sécurisant, car les IDE du service ne sont ainsi plus exposées à la chimiothérapie. Mais cette manipulation supplémentaire a posé quelques problèmes en termes de préparation. En effet, la purge manuelle est difficile à effectuer sous isolateur : il faut généralement fournir une pression importante au niveau du réservoir souple, et la préparation de plusieurs fabrications de 5-fluorouracile à la suite s'avère compliquée puisque le manipulateur ressent assez vite une fatigue musculaire au niveau des bras, l'obligeant à s'arrêter quelques minutes.

3.6 Perspectives

Les tests comparant la pompe 2 et la pompe 3 ont été également réalisés mais les données fournies par les questionnaires d'évaluation n'ont pas encore été analysées. La pompe 2 est, comme la pompe 3, une pompe de « nouvelle génération ». Mais les consommables restent les mêmes que ceux de la pompe 1 avec les difficultés rencontrées. De plus, il s'agit d'une pompe assez lourde et assez bruyante.

Une fois le choix fait entre les pompes 1, 2 et 3, nous pourront alors effectuer les tests avec la pompe 5. Cette dernière étant également une pompe de « nouvelle génération ». Elle est aussi précise que la pompe 3 et ses consommables sont similaires. Elle est un peu plus lourde et un peu plus volumineuse mais tout aussi silencieuse. Par contre, elle fonctionne sur batterie, ce qui pose un problème en termes d'organisation car il faudra déterminer précisément la personne responsable du rechargement de la batterie, entre chacune des cures.

Dans ce choix, il faut également prendre en compte que ces pompes coûtent aux alentours de 2000 euros à l'unité et que si nous décidons de changer, beaucoup de prestataires devront renouveler leur parc, parfois constitué de plus de 40 pompes. L'enjeu financier est important pour ces structures qui pourraient se désengager vis-à-vis de cette prestation.

4 Autres améliorations

4.1 Rédaction du cahier des charges

Depuis Juillet 2014, un groupe institutionnel à l'initiative du Directeur des soins et de la Direction des affaires juridiques s'est mis en place avec pour objectif d'encadrer les relations

entre les acteurs du CHU de Bordeaux et les PSAD. Un cahier des charges a été rédigé, permettant de recenser, de coordonner et d'assurer un contrôle sur la nature des prestations proposées en conformité avec le code de la sécurité sociale. Ce groupe est composé de différents membres, comme le Directeur des soins (coordonnateur général), les représentants de la Direction des affaires juridiques, la Direction de la qualité, la CPAM et la CNAMTS, mais également des pharmaciens hospitaliers, des cadres de santé et des infirmiers du CHU de Bordeaux.

Chaque type de prestation nécessaire sur le CHU sera analysée et une procédure sera établie, avec comme finalité, la mise en place d'une commission de contrôle et de suivi en charge d'assurer le respect des règles formalisées dans le cahier des charges pour les différents PSAD. Chaque service hospitalier possédera alors une liste des PSAD sélectionnés par la commission pour une prestation donnée et chacun de ces PSAD pourra alors bénéficier du même nombre de patients.

Le GTP sur « l'amélioration de l'administration parentérale des chimiothérapies en ambulatoire » s'inscrit parfaitement dans ce groupe et pourra fournir des éléments permettant de réaliser la procédure sur la chimiothérapie à domicile.

Concernant la prestation fournie pour l'administration parentérale de 5-fluorouracile en perfusion continue sur 46h en ambulatoire, le cahier des charges contiendra deux grandes parties : une première regroupant des généralités sur la prise en charge par les PSAD, partie pouvant ressembler à ce que l'on retrouve dans le Code de Bonnes Pratiques des Prestataires de Santé A Domicile. Cette partie sera rédigée par le groupe institutionnel, et sera valable pour tous les types de prestations. La seconde partie de ce cahier des charges, ciblant spécifiquement la prestation concernée, est en cours de rédaction par le GTP. Seront retrouvés les items décrivant le déroulement de la prise en charge du patient traité par du 5-fluorouracile en perfusion continue en ambulatoire selon les différentes modalités, décrites ci-dessous :

- La transmission de l'information au PSAD qu'il a été choisi par un nouveau patient,
- La venue du PSAD dans le service hospitalier pour fournir le matériel,
- La délivrance et renouvellement du matériel au patient,
- La présentation du matériel et de la prestation fournie au patient,
- La prise de contact entre le PSAD et l'IDE à domicile pour la présentation et la formation sur le matériel utilisé,
- La prise de contact entre le patient et l'IDE à domicile pour le rendez-vous du débranchement de la chimiothérapie,

- La transmission entre le PSAD et le service hospitalier sur le déroulement de la cure,
- La récupération du matériel une fois la cure terminée,
- La mise au courant du PSAD pour la cure suivante du patient.

4.2 Lien ville - hôpital

A la sortie de l'HDJ et lors du retour à domicile, les patients sont pris en charge par différents professionnels de santé libéraux qui ne vont pas toujours tenir le même discours que celui tenu à l'hôpital. Ceci peut entraîner une incompréhension voire une inquiétude du patient, qui va se demander en qui il doit avoir confiance. Ce problème est retrouvé à la sortie d'hôpital pour de nombreux patients dans différentes spécialités. C'est ainsi que depuis maintenant quelques années, sont mises en place des actions de « Lien ville-hôpital », permettant de mettre au même niveau la prise en charge du patient tout au long du parcours de soins et de favoriser le lien entre les acteurs de santé de la ville et de l'hôpital pour établir une réelle continuité des soins. Ceci permet ainsi de décroiser la ville et l'hôpital.

Dans le cas des patients traités par du 5-fluorouracile en perfusion continue en ambulatoire, nous avons décidé de rédiger une fiche d'informations qui résume le déroulement de la prise en charge du patient à sa sortie de l'hôpital. Ainsi le rôle de chaque professionnel y est rappelé, la conduite à tenir par les patients au cours des 46 heures et les personnes à contacter en cas de problèmes. Nous avons également rédigé une partie sur le 5-fluorouracile avec quelques rappels sur son utilisation et sa toxicité (Annexe 14).

Cette fiche sera remise au patient lors de sa venue en HDJ, pour sa première cure en ambulatoire. Elle sera également remise au PSAD qui sera chargé de la transmettre à l'IDE à domicile. Il serait intéressant que le médecin traitant et le pharmacien d'officine du patient puissent en avoir également un exemplaire.

Conclusion

L'objectif de ce travail était d'harmoniser les pratiques, sur le GHS du CHU de Bordeaux, concernant la prise en charge des patients traités pour un CCR, par du 5-fluorouracile en perfusion continue, en ambulatoire.

Au cours de ce travail, nous avons pu mettre en place différentes actions, permettant une amélioration du parcours de soins du patient, en agissant à différents niveaux, comme décrit ci-dessous :

- L'unité de soins : en améliorant la prise en charge du patient et en optimisant les missions des soignants, en harmonisant les pratiques et en sécurisant la mise en place de la chimiothérapie ;
- La PUI : par la rédaction d'un modèle d'ordonnance unique, disponible dans le service hospitalier, en répondant à une demande de la CNAMTS sur la qualité des prescriptions de sortie des patients;
- L'URC de la PUI : en participant au choix du dispositif de perfusion avec la prise en compte de la préparation de la chimiothérapie. Nous souhaitons optimiser le temps passé par les opérateurs à manipuler, mais également améliorer le système des contrôles quantitatifs, avec la possibilité d'effectuer désormais un contrôle analytique sur le réservoir contenant le 5-fluorouracile pour une administration en perfusion continue.

Nous souhaitons également renforcer le « lien ville-hôpital » par la mise en place d'un outil permettant une meilleure coordination entre les différents acteurs de ce parcours de soins, hospitaliers et libéraux.

Enfin, nous sommes en train de rédiger un cahier des charges sur la prise en charge des patients par les PSAD, leurs relations avec le service hospitalier, les IDE à domicile et le patient, dans le cadre d'un groupe institutionnel.

Ce travail nous permet une harmonisation progressive des pratiques professionnelles sur le GHS du CHU de Bordeaux que nous espérons pouvoir étendre lors de la restructuration du pôle d'hépto-gastroentérologie avec regroupement sur le GHS, prévue pour juillet 2016.

Bibliographie

Ackermann, M., Maier, S., Ing, H., et al., Evaluation of the design and reliability of three elastomeric and one mechanical infusers. *J Oncol Pharm Pract.* 2007. 13: p. 77-84.

ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. 2014. Bulletin officiel. N° 2014/1 bis. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>. Consulté le 1^{er} mars 2015.

ANSM. Bonnes pratiques de préparation. 2007. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>. Consulté le 1^{er} mars 2015.

Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers publié au Journal Officiel le 21 décembre 2006. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>. Consulté le 4 janvier 2015.

Astin, M., Griffin, T., Neal, R. D., et al., The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2011. 61: p. e231-e243.

Bercovich, D., Half, E., Rozen, P., La polypose adénomateuse familiale. Encyclopédie Orphanet. 2009. Disponible sur : <http://www.orpha.net>. Consulté le 10 janvier 2015.

Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., et al., Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 – Partie 1 : tumeurs solides. 2013.

Biondy, L., Nairn, C., Stability of 5-FU and fluorocytosine in parenteral solutions. *Can. J. Hosp. Pharm.* 1986. 39.

Canavan, C., Abrams, K. R., Mayberry, J., Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006. 23: p. 1097-1104.

Code de bonnes pratiques des Prestataires de Santé A Domicile. 2013. Disponible sur : <http://www.fedepsad.fr/>. Consulté le 11 décembre 2014.

Code de la déontologie médicale. Ordre National des Médecins. 2012. Disponible sur : <http://www.conseil-national.medecin.fr/>. Consulté le 13 mars 2015.

Code de la santé publique. Version du 5 mars 2015. Disponible sur : <http://legifrance.gouv.fr/>. Consulté le 13 mars 2015.

Code de la sécurité sociale. Version du 15 mars 2015. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>. Consulté le 13 mars 2015.

Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998. 22 : p. 205-226.

Conseil d'État, 5^{ème} et 7^{ème} sous-sections réunies, 09/07/2003, 220437. Publié au recueil Lebon. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

De Gramont, A., Bosset, J. F., Milan, C., et al., Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997. 15: p. 808-815.

Directive 85/374/CEE du Conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux. Article 3. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/>. Consulté le 13 mars 2015.

Dossier d'information : Fédération des Prestataires de Santé A Domicile. 2013. Disponible sur : <http://www.synapsad.fr/>

Dossier du CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique. 7^{ème} Edition. 2013.

Durko, L., Malecka-Panas, E., Lifestyle modifications and colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2014. 10: p. 45-54.

Eaden, J. A., Abrams, K. R., Mayberry, J. F., The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001. 48: p. 526-535.

Fluorouracile : résumé des caractéristiques du produit. Vidal Hoptimal. Version du 27 mars 2014.

Guide de recommandations de dispositifs médicaux. Préparation et Administration des Médicaments à Risques pour le Personnel et l'Environnement. Groupe de travail GERPAC-EUROPHARMAT. 2007. Disponible sur : www.euro-pharmat.com.

HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. 2013. Disponible sur : www.has-sante.fr

HAS. Evaluation des dispositifs médicaux pour la perfusion à domicile. Révision des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables : « Dispositifs médicaux pour perfusion à domicile ». 2010. Disponible sur : <http://www.amsmedical.fr/>

HAS. Guide affection longue durée. Cancer colorectal et adénocarcinome. 2012. Disponible sur : www.has-sante.fr

Heidelberger, C., Chaudhuri, N. K., Danneberg, P., et al., Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*. 1957. 179: p. 663-666.

Hejna, M., Kornek, G. V., Raderer, M., et al., 5-Methyltetrahydrofolate for biochemical modulation of fluorouracil (FU) in patients with advanced colorectal cancer: A randomized phase I—II study of two different FU administration schedules. *Ann Oncol*. 1998. 9: p. 1309-1314.

King, M. T., Hall, J., Caleo, S., et al., Home or hospital? An evaluation of the costs, preferences, and outcomes of domiciliary chemotherapy. *Int J Health Serv*. 2000. 30: p. 557-579.

Kinsellaand, K., He, W., « An Aging World: 2008 ». *International Population Reports*. 2009. Disponible sur : <http://www.census.gov>

Liste des Produits et Prestations Remboursables. Version du 13 mars 2015. Disponible sur : <http://www.ameli.fr>

Mazeau-Woynar, V., Cerf, N., *Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux*. 2010. Disponible sur : www.e-cancer.fr

Olschwang, S., Cancer du côlon héréditaire non polyposique (syndrome HNPCC). *Encyclopédie Orphanet*. 2004. Disponible sur : <http://www.orpha.net>

Patel, S. G., Ahnen, D. J., Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012. 14: p. 428-438.

Plan cancer 2014-2019. « 1er rapport au Président de la République ». Février 2015. Disponible sur : www.e-cancer.fr

Renahan, A. G., Tyson, M., Egger, M., et al., Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008. 371: p. 569-578.

Rose, M. G., Farrell, P., Schmitz, C, Thymidylate synthase: A critical target for cancer chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2002. 1: p. 220-229.

Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004. 351: p. 1731-1740.

Sobin, L., Gospodarowicz, M., Wittekind, C., TNM : Classification des tumeurs malignes. 7ème Edition. 2010.

Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 3: Cancer du côlon. 2011. Disponible sur : <http://www.tncd.org/>

Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 4 : Cancer colorectal métastatique. 2014. Disponible sur : <http://www.tncd.org/>

Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 5 : Cancer du rectum. 2013. Disponible sur : <http://www.tncd.org/>

Vidal Recos. Cancer colorectal. Vidal Hoptimal. 2014. Consulté le 4 février 2015.

Zahnd, D., Aebi, S., Rusterholz, S., et al., A randomized crossover trial assessing patient preference for two different types of portable infusion-pump devices. *Ann Oncol.* 1999. 10: p. 727-729.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM

Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse,

T1 : sous-muqueuse

T2 : musculéuse

T3 : sous-séreuse

T4a : pénétration du péritoine viscéral

T4b : envahissement d'un organe de voisinage.

N0 : pas de métastase ganglionnaire

N1a : 1 ganglion envahi

N1b : 2-3 ganglions envahis

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques

N2a : 4-6 ganglions envahis

N2b : > 7 ganglions envahis.

M0 : pas de métastase

M1a : métastases à distance confinées à un organe

M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine.

Si aucune tumeur n'est présente microscopiquement au niveau de l'adhésion, la classification histopathologique sera pT1 à pT3 selon la profondeur de l'infiltration.

Classification par stade

Stade 0 pTis N0 M0

Stade I pT1-2 N0 M0

Stade IIA pT3 N0 M0

Stade IIB pT4a N0 M0

Stade IIC pT4b N0 M0

Stade IIIA pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0

Stade IIIB pT3-T4a N1N1c M0, pT2 T3 N2a M0, pT1 T2 N2b M0

Stade IIIC pT4a N2a M0, pT3 T4a N2b M0, pT4b N-N2 M0

Stade IVA tout T, tout N, M1a

Stade IVB tout T, tout N, M1b

Annexe 2 : Principaux protocoles utilisés dans le CCR

Capécitabine : J1 = J21

Capécitabine 2500 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir) de J1 le soir à J16 le matin, PO

FOLFIRI : J1 = J14

Irinotécan 180 mg/m² sur 90 min à J1, IV

Acide folinique 200 mg/m² sur 2h à J1, en Y de l'irinotécan, IV

5-5-fluorouracile 400 mg/m² sur 10 min à J1, IV

5-5-fluorouracile 2400 mg/m² sur 46h de J1 à J3, IV

FOLFIRINOX : J1 = J14

Irinotécan 180 mg/m² sur 90 min à J1, IV

Oxaliplatine 85 mg/m² sur 2h à J1, IV

Acide folinique 200 mg/m² sur 2h à J1, en Y de l'oxaliplatine, IV

5-5-fluorouracile 400 mg/m² sur 10 min à J1, IV

5-5-fluorouracile 2400 mg/m² sur 46h de J1 à J3, IV

FOLFOX 4 : J1 = J14

Oxaliplatine 85 mg/m² sur 2h à J1, IV

Acide folinique 200 mg/m² sur 2h à J1, en Y de l'oxaliplatine, IV

5-5-fluorouracile 400 mg/m² sur 10 min à J1, IV

5-5-fluorouracile 2400 mg/m² sur 46h de J1 à J3, IV

LV5FU2 : J1 = J14

Acide folinique 200 mg/m² sur 2h à J1, IV

5-5-fluorouracile 400 mg/m² sur 10 min à J1, IV

5-5-fluorouracile 2400 mg/m² sur 46h de J1 à J3, IV

XELOX : J1 = J21

Oxaliplatine 130 mg/m² sur 2h à J1, IV

Capécitabine 2000 mg/m²/j (1250 mg/m² matin et soir) de J1 le soir à J16 le matin, PO

XELIRI : J1 = J21

Irinotécan 240 mg/m² sur 90 min à J1, IV

Capécitabine 2000 mg/m²/j (1250 mg/m² matin et soir) de J1 le soir à J16 le matin, PO

Bévacizumab (Avastin®) :

- 5 mg/kg en 90 min à la cure 1, puis 60 min à la cure 2 puis 30 min aux cures suivantes (si bonne tolérance) + LV5FU2 / + FOLFIRI
- 7,5 mg/kg en 90 min à la cure 1, puis 60 min à la cure 2 puis 30 min aux cures suivantes (si bonne tolérance) + capécitabine / + XELOX ou + XELIRI

Annexe 3 : Fiches de fabrication pour le bolus et la perfusion continue de 5-fluorouracile

Bolus :

PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX JUB FR () Serv. : 1778 - Adm. le 19/02/2015 : J1 - Dr CORMONS Romain fluoro Uracile 720 mg CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML Intraveineuse directe lente sur 10 min Conservation à T° ambiante N° Ord.: 338 022 Péremp. le 27/02/2015 à 12:00 Liste I - RESPECTER LES DOSES PRESCRITES	PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX JUB FR () Serv. : 1778 - Adm. le 19/02/2015 : J1 - Dr CORMONS Romain fluoro Uracile 720 mg CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML Intraveineuse directe lente sur 10 min Conservation à T° ambiante N° Ord.: 338 022 Péremp. le 27/02/2015 à 12:00 Liste I - RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX N° Ord.: 338 022 JUB FR () Serv. : 1778 - Adm. le 19/02/2015 : J1 - Dr CORMONS Romain fluoro Uracile 720 mg CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML en IVDL sur 10 m Péremp. le 27/02/2015 à 12:00 / T° ambiante	PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX N° Ord.: 338 022 JUB FR () Serv. : 1778 - Adm. le 19/02/2015 : J1 - Dr CORMONS Romain fluoro Uracile 720 mg CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML en IVDL sur 10 m Péremp. le 27/02/2015 à 12:00 / T° ambiante

C.H.U. DE BORDEAUX Haut Lévég	FICHE DE FABRICATION	UF : 1778 HL HEPATO-GAST HJ B2					
Reconstitution le 19/02/15 à 12:00	N° ordonnancier : 338 022	Prescripteur : CORMONS					
Patient : JUB FR		N.I.P. : 0122110145 Né(e) le					
Protocole : FOLFIRINOX (cassette HL) (Classique)		Administration du C6 J1 le 19/02/2015 à 13:15					
Voie d'administration : Intraveineuse directe lente							
FLUORO URACILE 720 mg							
CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML							
Volume final : 64,40 ml							
Spécialité	Dosage	Nb	Vol. (ml)	Solvant	Vol à prélever (ml)	Dose utilisée	Numéro lot
FLUORO URACILE Accord 5000 MG	5 000,0	1	100,00	Prêt à l'emploi	Reste (14.40 ml)	720,00	PR01942
Stab : 27/02/15 à 12:00 T° amb.	V. Tot.		100,00	Total	14,40 ml	720,00 mg	

Véhicule utilisé : CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML	N° lot :
Volume Final : 64.40 ml à 11.18 mg/ml	Péremp. 27/02/2015 à 12:00
Voie adm. : Intraveineuse directe lente	Conservation à T° ambiante

Val. Pharm. :	Val. Fiche :	Manip. : +
---------------	--------------	------------

Mode opératoire : - H_HL bolus : solution prête à l'emploi à 50 mg/ml prélever le volume nécessaire et l'injecter dans la poche	Matériel nécessaire :
--	-----------------------

Perfusion continue :

PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX JUB FR () Serv. : 1778 - Adm. le 19/02/2015 : J1 - Dr CORMONS Romain fluoro Uracile 720 mg CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML Intraveineuse directe lente sur 10 min Conservation à T° ambiante N° Ord.: 338 022 Péremp. le 27/02/2015 à 12:00 Liste I - RESPECTER LES DOSES PRESCRITES	PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX JUB FR () Serv. : 1778 - Adm. le 19/02/2015 : J1 - Dr CORMONS Romain fluoro Uracile 720 mg CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML Intraveineuse directe lente sur 10 min Conservation à T° ambiante N° Ord.: 338 022 Péremp. le 27/02/2015 à 12:00 Liste I - RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX N° Ord.: 338 022 JUB FR () Serv. : 1778 - Adm. le 19/02/2015 : J1 - Dr CORMONS Romain fluoro Uracile 720 mg CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML en IVDL sur 10 m Péremp. le 27/02/2015 à 12:00 / T° ambiante	PHARMACIE C.H.U. DE BORDEAUX N° Ord.: 338 022 JUB FR () Serv. : 1778 - Adm. le 19/02/2015 : J1 - Dr CORMONS Romain fluoro Uracile 720 mg CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML en IVDL sur 10 m Péremp. le 27/02/2015 à 12:00 / T° ambiante

C.H.U. DE BORDEAUX Haut Lévég	FICHE DE FABRICATION	UF : 1778 HL HEPATO-GAST HJ B2					
Reconstitution le 19/02/15 à 12:00	N° ordonnancier : 338 022	Prescripteur : CORMONS					
Patient : JUB FR ()		N.I.P. : 0122110145 Né(e) le ()					
Protocole : FOLFIRINOX (cassette HL) (Classique)		Administration du C6 J1 le 19/02/2015 à 13:15					
Voie d'administration : Intraveineuse directe lente							
FLUORO URACILE 720 mg							
CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML							
Volume final : 64,40 ml							
Spécialité	Dosage	Nb	Vol. (ml)	Solvant	Vol à prélever (ml)	Dose utilisée	Numéro lot
FLUORO URACILE Accord 5000 MG	5 000,0	1	100,00	Prêt à l'emploi	Reste (14.40 ml)	720,00	PR01942
Stab : 27/02/15 à 12:00 T° amb.	V. Tot.		100,00	Total	14,40 ml	720,00 mg	

Véhicule utilisé : CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML	N° lot :
Volume Final : 64.40 ml à 11.18 mg/ml	Péremp. 27/02/2015 à 12:00
Voie adm. : Intraveineuse directe lente	Conservation à T° ambiante

Val. Pharm. :	Val. Fiche :	Manip. : +
---------------	--------------	------------

Mode opératoire : - H_HL bolus : solution prête à l'emploi à 50 mg/ml prélever le volume nécessaire et l'injecter dans la poche	Matériel nécessaire :
--	-----------------------

Annexe 4 : Plan d'administration : exemple pour le protocole FOLFIRINOX

Date : 22/02/2015 15:10		Plan d'Administration				Page : 1 / 1				
Patient JUB FR		Homme né le :								
Taille (en cm) : 170		Poids (en kg) : 69,00		Surface corporelle (en m²) : 1,80		N° Id. Patien : 24 944		Dossier patient :		
Service 1778 HL HEPATO-GAST HJ B2										
Protocole FOLFIRINOX (cassette HL)					Signature					
Prescrit le 19/02/2015 par : CORMONS Romain					Cure : 6		Jour 1 prévu le 19/02/2015			
Jour : 1 Date : 19/02/2015										
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Chrono	Solvant	H. Dé	Visa	H. fin	Visa	Commentaire
ZOPHREN 8 mg injectable	8,00 mg	IVDL	0h01	H0 - 0h30	GLUCOSE 5% POCHE VIAFLO 500ML					
SOLUMEDROL	69,00 mg	IVD	0h01	H0 - 0h30						
oxaliplatine	153,00 mg	PERF	2h00	H0	CHLOR DE SODIUM 0.9% POCHE VIAFLO 50ML					administration à l'abri de la lumière, perfusion en Y avec irinotecan
FOLINATE DE CALCIUM	720,00 mg	PERF	2h00	H0 + 2h01						
fluoro Uracile	720,00 mg	IVDL	0h10	H0 + 4h00	CASSETTE CADD 100 ML NaCl 100 ml					
fluoro Uracile	4 320,00 mg	CONT	46h00	H0 + 4h10						
Fin de traitement le 19/02/2015 / (fin de l'inclusion en cours)										
CHIMIO - Computer Engineering					C.H.U. DE BORDEAUX					

Annexe 5 : Exemple d'une ordonnance fournie par le PSAD

<p style="text-align: center;">cerfa</p> <p style="text-align: center;">Identification du prescripteur</p> <p>Le</p>	<p>M</p> <p>Né le <i>l'étiquette du patient</i></p>
<hr/> Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE) <hr/>	
<ul style="list-style-type: none">• Location d'une pompe programmable ambulatoire, 2 jours tous les 15 jours• Forfait de mise à disposition du système actif• Achat d'accessoires à usage unique adaptés à la pompe ambulatoire (1 forfait par voie et par perfusion, soit 1 forfait tous les 15 jours)• Achat de 1 aiguilles 1128713 , tous les 15 jours• Achat de 1 forfaits 1185668 ; accessoires pour chambre à cathéter implantable ou cathéter central, tous les 15 jours• Achat de pansement en polyuréthane, une boite par mois.	
<p>ORDONNANCE POUR 1 MOIS A RENOUVELER FOIS</p>	
<hr/> Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES) <hr/>	

Annexe 6 : Modèle d'ordonnance rédigée dans le cadre du GTP sur « l'amélioration de l'administration parentérale des chimiothérapies en ambulatoire »

 <p>CHU Hôpitaux de Bordeaux</p>	 <p>N°60-3937</p>	<p>Hôpital Haut-Lévêque Avenue de Magellan 33604 PESSAC CEDEX Téléphone : 05 56 79 56 79</p> <p>Hôpital Haut-Lévêque N°FITNESS  330783648</p>
<p>Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive</p> <p>Tél : 05 57 65 64 39 Fax : 05 57 65 64 45</p>	<p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance :</p> <p>Pessac, le</p>	
<p>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (Liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)</p>		
<p><input type="checkbox"/> Pr Victor DE LEDINGHEN Professeur des universités Praticien hospitalier Chef de Service</p> <p>Pr DE-LEDINGHEN Victor N°RPPS  10002719978</p>	<p>Matériel pour perfusion par système actif sur chambre cathéter implantable</p> <p>Pour perfusion deenmL/h</p> <p>Cure dejours</p> <p>Cure duau</p> <p>1 location d'une pompe ambulatoire de type.....</p> <p>1 forfait de mise à disposition de la pompe pour le traitement à domicile du patient</p> <p>1 tubulure</p> <p>1 cassette</p> <p>1 set de débranchement comportant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 masque chirurgical - 1 charlotte - 1 tablier - 1 champ de soin - 2 paires de gants stériles - 1 seringue de 20 mL - 1 ampoule de 20 mL de NaCl 0.9% - 1 pansement stérile avec compresse intégrée - Gel ou solution hydroalcoolique <p><u>QSP : 1 cure</u></p>	
<p><input type="checkbox"/> Dr Eric TERREBONNE Praticien hospitalier</p> <p>Dr TERREBONNE Eric N°RPPS  10004614722</p>		
<p><input type="checkbox"/> Dr Pierre GROUSSEAU Chef de clinique assistant</p> <p>Dr GROUSSEAU Pierre N°RPPS  10100687713</p>		
<p><input type="checkbox"/> Dr Jean-Baptiste HIRIART Chef de clinique assistant</p> <p>Dr HIRIART Jean-baptiste N°RPPS  10100402402</p>		
<p><input type="checkbox"/> Dr Florian PoulleNOT Chef de clinique assistant</p> <p>Dr PoulleNOT Florian N°RPPS  10100543494</p>		
<p>Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)</p>		
<p>Cachet et signature</p>		
<p><i>Médicament substituable, sauf indication contraire – art L5125-23 du CSP</i></p>		

Annexe 7 : Fiche d'information pour les patients sur les tests des pompes à perfusion

Face recto :

Amélioration de la prise en charge de votre chimiothérapie à domicile

Fiche d'informations pour les patients



Intérêt de ces essais :

Nous souhaitons améliorer l'administration de votre chimiothérapie à domicile. Dans ce but, nous voulons que vous disposiez du matériel le plus adapté possible, en termes de praticité, fiabilité et sécurité.

Pour cela, nous souhaitons comparer la pompe à perfusion **CADD®** que vous utilisez actuellement à une nouvelle pompe à perfusion, afin de déterminer celle qui vous convient le mieux.

Les différentes pompes :



Pompe CADD®



Pompe Rythmic®



Pompe Bodygard®

Dates des essais de matériel :

Essai n°1 : du au

Essai n°2 : du au

Essai n°3 : du au



Face verso :

Déroulement des essais :

Essai n°1 : déroulement habituel de votre cure de chimiothérapie, avec le matériel habituel.

- Hospitalisation de jour pour l'administration de
- Branchement de la pompe à perfusion **CADD®** pour administration de 5-fluorouracile.
- Retour à domicile avec gestion du matériel par votre prestataire de santé habituel, et débranchement de votre chimiothérapie par votre infirmière à domicile habituelle.

Le seul changement consistera à remplir une fiche d'évaluation sur l'utilisation de votre pompe à perfusion.

Essai n°2 : déroulement habituel de votre cure de chimiothérapie, avec un matériel différent.

- Hospitalisation de jour pour l'administration de
- Branchement de la pompe à perfusion pour administration de 5-fluorouracile.
- Retour à domicile avec gestion du matériel par votre prestataire de santé habituel, et débranchement de votre chimiothérapie par votre infirmière à domicile habituelle.

Il vous sera également demandé de remplir une fiche d'évaluation de ce nouveau matériel afin que nous puissions savoir ce que vous en pensez.

Essai n°3 : déroulement habituel de votre cure de chimiothérapie, avec un matériel différent.

- Hospitalisation de jour pour l'administration de
- Branchement de la pompe à perfusion pour administration de 5-fluorouracile.
- Retour à domicile avec gestion du matériel par votre prestataire de santé habituel, et débranchement de votre chimiothérapie par votre infirmière à domicile habituelle.

Il vous sera également demandé de remplir une fiche d'évaluation de ce nouveau matériel afin que nous puissions savoir ce que vous en pensez.



En cas de problème avec la pompe, n'hésitez pas à contacter :

Votre prestataire de santé au

Le service au

Annexe 8 : Formulaire patient de consentement libre et éclairé

Formulaire de consentement libre et éclairé¹

Je soussigné(e) : NomPrénom..... né(e) le :

Certifie avoir été pleinement informé(e)

par : Nom PrénomFonction :

1° - des motifs et des conditions des tests permettant la comparaison entre la pompe à perfusion [REDACTED], actuellement utilisée dans le service d'hospitalisation de jour de gastro-entérologie de l'hôpital Haut-Lévêque et une nouvelle pompe à perfusion, [REDACTED], dans le cadre de l'administration à domicile de ma chimiothérapie.

2° - et du caractère strictement confidentiel des remarques et commentaires que je serai amené à faire concernant l'usage de ce matériel, qui ne seront transmis qu'à votre équipe médicale (médecin, pharmacien, cadre de santé et infirmières).

Donne mon accord pour utiliser ce nouveau matériel lors de la cure de chimiothérapie du au

Donne mon accord pour remplir des fiches d'évaluation de ces deux dispositifs, dans le but de les comparer.

Fait à le

Signature de l'intéressé(e)

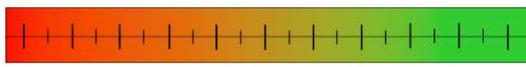
Nom et signature du médecin prescripteur

Cachet du service

¹ Article 16-10 de la loi n°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

Annexe 9 : Fiche d'évaluation pour le préparateur en pharmacie

Fiche pharmacie d'évaluation pompe			
Patient n°			
Evalueur :			
Date :			
Critères			
Encombrement sous l'isolateur			
Facilité pour remplissage de la poche			
Purge des bulles d'air de la poche			
Maniabilité du système			
Temps de reconstitution			

Satisfaction générale d'utilisation   

(Cochez la note qui vous semble appropriée)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Remarques personnelles :

.....

.....

.....

Annexe 10 : Fiche d'évaluation pour les IDE du service

Fiche service évaluation pompe			
Patient n°			
Evalueur :			
Date :			
Intitulé pompe :			
Critères			
Encombrement des consommables dans le pack prestataire			
Lisibilité écran			
Si besoin d'une purge de système → facilité d'exécution			
Facilité de programmation de la pompe			
Nombre de manipulations de la programmation			
Facilité d'intégration du consommable			
Facilité de branchement du consommable à la pompe			
Facilité de branchement du consommable au patient			
Mise en place de la tubulure (risque de plicature)			
Système de verrouillage et de sécurisation de la pompe			
Information écran pour l'autonomie de la pompe			
Poids de la pompe			
Installation dans la sacoche			

Satisfaction générale d'utilisation 
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
10
 

(Cochez la note qui vous semble appropriée)

Remarques personnelles :

.....

.....

.....

Annexe 11 : Fiche d'évaluation pour les patients

Fiche patient évaluation pompe

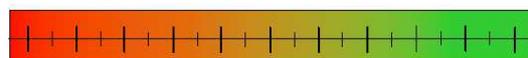
Patient n°

Date :

Critères			
Luminosité de l'écran			
Lisibilité de l'écran			
Gêne entraîné par les alarmes			
Facilité pour arrêter les alarmes			
Bruit de la pompe			
Longueur de la tubulure			
Poids de la pompe			
Encombrement de la pompe + sacoche			
Port de la sacoche			
Entretien de la sacoche			
Vous sentez-vous en sécurité avec ce dispositif ?			

Satisfaction générale d'utilisation

(Cochez la note qui vous semble appropriée)



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Remarques personnelles :

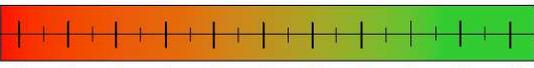
.....

.....

.....

Annexe 12 : Fiche d'évaluation pour les prestataires de santé à domicile

Fiche prestataire évaluation pompe			
Patient n°			
Evalueur :			
Date :			
Intitulé pompe :			
Critères			
Lisibilité écran			
Facilité de programmation de la pompe			
Nombre de manipulations de la programmation			
Système de verrouillage et de sécurisation de la pompe			
Information écran pour l'autonomie de la pompe			
Poids de la pompe			
Facilité de l'entretien de la pompe			
Sacoche adaptée au dispositif			
Facilité de l'entretien de la sacoche			
Traçabilité de la perfusion			
Fréquence de la maintenance préventive			

Satisfaction générale d'utilisation   

(Cochez la note qui vous semble appropriée)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Remarques personnelles :

.....

.....

.....

Annexe 13 : Fiche d'évaluation pour les IDE à domicile

Fiche IDE domicile évaluation pompe

Patient n°

Evaluateur :

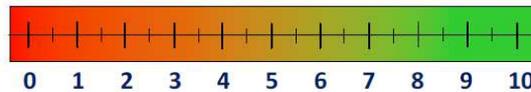
Date :

Intitulé pompe :

Critères			
Lisibilité écran			
Facilité de débranchement de la pompe			
Facilité pour le redémarrage de la pompe			
Facilité pour la lecture de l'anomalie			
Poids de la pompe			
Installation dans la sacoche			
Facilité d'évacuation des déchets des consommables			
Facilité de surveillance dans les 46h			

Satisfaction générale d'utilisation

(Cochez la note qui vous semble appropriée)



Remarques personnelles :

.....

.....

.....

Annexe 14 : Fiche patient lien Ville-Hôpital (dépliant à 4 feuillets)

<p> CHU Hôpitaux de Bordeaux</p> <p>PÔLE PRODUITS DE SANTÉ PHARMACIE</p> <p>Quelques informations sur le traitement par 5-fluorouracile</p> <p>Effets indésirables : ils ne sont pas systématiquement ressentis. Veuillez informer votre médecin s'ils surviennent car des adaptations de doses pourront être apportées lors de la cure suivante :</p> <ul style="list-style-type: none">o Nausées, vomissements ou perte d'appétito Fatigue inhabituelle, vertigeso Diarrhéeso Syndrome mains-pieds : picotements, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des piedso Fièvre : Ceci peut être le signe d'une infection, il faut contacter immédiatement votre médecin (>38°C deux fois ou >38.5°C une fois). <p>Interactions avec d'autres médicaments : Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes. Ne prenez aucun médicament sans interroger votre médecin ou votre pharmacien.</p> <p>Veuillez consulter votre médecin traitant pour tous les problèmes qui peuvent survenir à domicile. Il contactera si besoin votre médecin gastroentérologue. D'une façon générale n'hésitez pas à poser vos questions à l'équipe lors de vos venues à l'hôpital.</p> <p>Document élaboré par les pharmaciens GROUPE HOSPITALIER SUD – Hôpital Haut-Lévêque Avenue de Mazerilles 33604 PESSAC Cedex</p>	<p> CHU Hôpitaux de Bordeaux</p> <p>PÔLE PRODUITS DE SANTÉ PHARMACIE</p> <p>5-fluorouracile En administration continue par l'intermédiaire d'une pompe à perfusion</p>  <p>Vous venez en hôpital de jour pour y recevoir votre cure de chimiothérapie. Parmi les médicaments, vous recevez du 5-fluorouracile. Il s'agit d'une chimiothérapie anticancéreuse.</p> <p>Comment se déroule l'administration de mon traitement ?</p> <p>Le 5-fluorouracile vous est administré en deux temps :</p> <ul style="list-style-type: none">o A l'hôpital en perfusion de 10 minuteso En ambulatoire en perfusion continue sur 46 heures, à l'aide d'une pompe à perfusion (branchée à l'hôpital). <p>Document élaboré par les pharmaciens GROUPE HOSPITALIER SUD – Hôpital Haut-Lévêque Avenue de Mazerilles 33604 PESSAC Cedex</p>
<p> CHU Hôpitaux de Bordeaux</p> <p>PÔLE PRODUITS DE SANTÉ PHARMACIE</p> <p>Quels sont les différents professionnels de santé que je vais rencontrer et quels sont leurs rôles ?</p> <p>Le médecin gastroentérologue : il me reçoit en consultation, évalue mon état et me prescrit ma chimiothérapie.</p> <p>L'infirmière du service : elle s'occupe des soins permettant le branchement de mes chimiothérapies.</p> <p>Le prestataire de santé à domicile : il me fournit le matériel nécessaire pour ma perfusion continue de 5-fluorouracile en ambulatoire : pompes, réservoirs, tubulures, aiguilles...</p> <p>L'infirmier à domicile : il s'occupe des soins permettant le débranchement de ma perfusion continue de 5-fluorouracile, à mon domicile.</p> <p>Qui dois-je appeler si je rencontre un problème lors de ma perfusion continue de 5-fluorouracile ?</p> <p>Si je rencontre le moindre problème au cours des 46 heures de perfusion continue de 5-fluorouracile je peux contacter :</p> <ul style="list-style-type: none">o Mon infirmier à domicile : il est joignable 24h /24 et 7 j /7o Mon prestataire de santé à domicile : il est joignable 24h /24 et 7 j /7  <p>Document élaboré par les pharmaciens GROUPE HOSPITALIER SUD – Hôpital Haut-Lévêque Avenue de Mazerilles 33604 PESSAC Cedex</p>	<p> CHU Hôpitaux de Bordeaux</p> <p>PÔLE PRODUITS DE SANTÉ PHARMACIE</p> <p>Si vous n'arrivez pas à contacter ni le prestataire de santé ni l'infirmière à domicile, vous pouvez joindre le service de gastroentérologie au numéro suivant : 05 57 65 65 17</p> <p>Que se passe-t-il lorsque ma perfusion continue de 5-fluorouracile se termine ?</p>  <p>3 heures avant la fin de la perfusion de 5-fluorouracile, la pompe vous prévient du temps restant, par une alarme.</p> <p>Surtout n'éteignez pas la pompe et prévenez votre infirmier à domicile afin qu'il puisse s'organiser pour venir débrancher la perfusion lorsque tout le produit sera administré.</p> <p>Document élaboré par les pharmaciens GROUPE HOSPITALIER SUD – Hôpital Haut-Lévêque Avenue de Mazerilles 33604 PESSAC Cedex</p>

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

