UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine



ANNEE 1993



THESE NOTIFIE

CHIMIOTHERAPIE EN INFUSION CONTINUE.

A propos de 88 patients et 3380 journées de traitement

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 13 Avril 1993

par

Christine PINSON

épouse DAGARD

née le 1er mai 1959 à La Ferté-Macé (Orne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur O	DLIVIER	PRESIDENT
Monsieur le Professeur Di	DESCOTTES	JUGE
	IERLE	
	AUTEREAU	
Monsieur le Professeur V.	ALLEIX	JUGE

Cox: 1 Sibil: 460269

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine



ANNEE 1993

THESE ny

CHIMIOTHERAPIE EN INFUSION CONTINUE. A propos de 88 patients et 3380 journées de traitement

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 13 Avril 1993

par

Christine PINSON

épouse DAGARD

née le 1er mai 1959 à La Ferté-Macé (Orne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur	le	Professeur	OLIVIER	PRESIDENT
Monsieur	10	Professeur	DESCOTTES	JUGE
Monsieur	le	Professeur	MERLE	JUGE
Monsieur	le	Professeur	SAUTEREAU	JUGE
Monsieur	le	Professeur	VALLEIX	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

:

:

OYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur BONNAUD

SSESSEURS

Monsieur le Professeur PIVA

Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul

ALAIN Luc

ALDIGIER Jean-Claude

ARCHAMBEAUD Françoise

ARNAUD Jean-Paul

BARTHE Dominique

BAUDET Jean

BENSAID Julien

BONNAUD François

BONNETBLANC Jean-Marie

BORDESSOULE Dominique

BOULESTEIX Jean

BOUQUIER Jean-José

BOUTROS-TONI Fernand

BRETON Jean-Christian

CAIX Michel

CATANZANO Gilbert

CHASSAIN Albert

CHRISTIDES Constantin

COLOMBEAU Pierre

CUBERTAFOND Pierre

DARDE Marie-Laure

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel

DENIS François

DESCOTTES Bernard

DESPROGES-GOTTERON Robert

DUDOGNON Pierre

DUMAS Michel

DUMAS jean-Philippe

DUMONT Daniel

DUPUY Jean-Paul

FEISS Pierre

GAINANT Alain GAROUX Roger

GASTINNE Hervé

GAY Roger

GERMOUTY Jean

HUGON Jacques

Ophtalmologie

Chirurgie infantile

Néphrologie

Médecine interne

Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

Histologie, Embryologie, Cytogénétique

Clinique obstétricale et Gynécologie

Clinique médicale cardiologique

Pneumologie

Dermatologie

Hématologie et Transfusion

Pédiatrie

Clinique de Pédiatrie

Biostatistique et informatique médicale

Biochimie et Biologie moléculaire

Anatomie

Anatomie pathologique

Physiologie

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Urologie

Clinique de chirurgie digestive

Parasitologie

Pédiatrie

Bactériologie-Virologie

Anatomie

Clinique thérapeutique et rhumatologique

Rééducation fonctionnelle

Neurologie

Urologie

Médecine du Travail

Radiologie et Imagerie Médicale

Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale

Chirurgie digestive

Pédopsychiatrie

Réanimation médicale

Réanimation médicale

Pathologie médicale et respiratoire

Histologie, Embryologie, Cytogénétique

ABADIE Michel ABROUSSE Claude ASKAR Marc AUBIE Bernard EGER Jean-Marie EROUX-ROBERT Claude JOZON Frédéric OUBET René MALINVAUD Gilbert MENIER Robert ÆRLE Louis

MOREAU Jean-Jacques MOULIES Dominique OLIVIER Jean-Pierre **DUTREQUIN Gérard** PECOUT Claude PERDRISOT Rémy

PESTRE-ALEXANDRE Madeleine

PILLEGAND Bernard PIVA Claude PRALORAN Vincent RAVON Robert RIGAUD Michel ROUSSEAU Jacques

SAUTEREAU Denis SAUVAGE Jean-Pierre TABASTE Jean-Louis

TREVES Richard VALLAT Jean-Michel VALLEIX Denis

VANDROUX Jean-Claude

WEINBRECK Pierre

Biochimie et Biologie moléculaire Rééducation fonctionnelle

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire Endocrinologie et Maladies métaboliques

Psychiatrie d'adultes

Néphrologie

Clinique Médicale A Anatomie pathologique Hématologie et Transfusion

Physiologie Pharmacologie Neurochirurgie Chirurgie infantile

Radiothérapie et Cancérologie

Anatomie

Chirurgie orthopédique et Traumatologique Biophysique et traitement de l'image

Parasitologie

Hépato-Gastro-Entérologie Médecine légale Hématologie et tranfusion

Neurochirurgie

Biochimie et Biologie moléculaire Radiologie et Imagerie Médicale Hépato-Gastro-Entérologie

Oto-Rhino-Laryngologie Gynécologie-Obstétrique

Thérapeutique Neurologie Anatomie

Biophysique et Traitement de l'image

Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur J.P. Olivier Professeur des Universités de Cancérologie-Radiothérapie Electroradiologiste des Hôpitaux Chef de service

Nous vous sommes reconnaissant de la confiance que vous nous avez accordée en présidant ce travail. Nous vous exprimons notre vive gratitude.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur B. Descottes Professeur des Universités d'Anatomie Chirurgien des Hôpitaux

> Qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur L. Merle Professeur des Universités de Pharmacologie Clinique Médecin des hôpitaux

> Qui a spontanément accepté de participer à ce jury. Qu'il en soit sincèrement remercié.

Monsieur le Professeur D. Sautereau Professeur des Universités d'Hépato-gastro-entérologie Praticien hospitalier

> Vous avez très aimablement accepté de siéger à notre jury. Soyez en vivement remercié.

Monsieur le Professeur D. Valleix Professeur des Universités d'Anatomie Chirurgien des hôpitaux

Nous vous adressons nos plus vifs remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

Remerciements

à Monsieur le Docteur Jean-Marc CHAUVEAU Monsieur le Docteur Hervé ROUBERTIE

> Qui nous ont permis de réaliser ce travail. Nous vous adressons nos plus vifs remerciements pour la sympathie de votre accueil et l'aide que vous nous avez apportée tout au long de ce travail.

à Melle Christine ORIOLMelle Marielle MAZZILLI

Pour leur aide précieuse dans la dactylographie de ce travail. Avec nos plus sincères remerciements.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I BASES PHARMACOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

- I. INTRODUCTION
- II. CINETIQUE CELLULAIRE
 - A. Le cycle cellulaire
 - B. Le coeficient de prolifération
 - C . Cinétique tumorale

III . PRINCIPES DE LA CHIMIOTHERAPIE

- A . Principes
- B . Pharmacocinétique

IV. CLASSIFICATION DES PRODUITS CHIMIOTHERAPIQUES

- A . Substances agissant par intéférence dans la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines.
- B . Substances agissant par interférence sur la duplication de l'ADN et sur la transcription.
- C. Substances agissant sur la mitose (agents antifusoriaux)

CHAPITRE II CHIMIOTHERAPIE EN INFUSION CONTINUE

(ou PIVP= perfusion intra-veineuse prolongée)

- I. PRINCIPE
- II. VOIES ET MATERIEL
 - A. Voies
 - B . Matériel
 - 1 . Chambres implantables
 - 2. Aiguilles de Huber
 - 3. Les pompes
 - a. infuseur (Baxter)
 - b. pompes à perfusion type Cormed
 - c . pompes à perfusion type Cadd 1
 - d. pousse-seringue

III . STRUCTURE ET MODALITES PRATIQUES

CHAPITRE III CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS

I. PRODUITS UTILISES

Doxorubicine

Epirubicine

Mitomycine C

Bléomycine

Cis DDP

5 Fluorouracile

Méthotrexate

Vinblastine

Vinorelbine

II. STABILITE DES PRODUITS

FAISABILITE

CHAPITRE IV BILAN DE TROIS ANNEES DE CHIMIOTHERAPIE EN INFUSION CONTINUE AU CENTRE JOSEPH BELOT

I. RECRUTEMENT DES PATIENTS

CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS

- A . Les malades
- B. Les protocoles
- C . Caractéristiques des traitements

II. DEROULEMENT DE L'ETUDE

III. RESULTATS

A . Incidents

- 1 . liés à la chambre implantable et au cathéter
- 2 . liés au système
- 3 . liés à l'infuseur
- 4 . liés au médicament
 - toxicité cutanée ou muqueuse
 - toxicité digestive
 - toxicité hématologique
 - toxicité neurologique
 - toxicité rénale
 - toxicité cardiaque
 - toxicité hépatique

B . Acceptabilité

IV. COMMENTAIRES

CONCLUSION

INTRODUCTION

Depuis la découverte de la moutarde à l'azote et son emploi dans le traitement de la maladie de Hodgkin en 1948, plusieurs centaines de milliers de médicaments anticancéreux ont été étudiés. Une cinquantaine seulement de ces produits ont été développés et sont utilisés actuellement dans le traitement des cancers.

Parallèlement à la recherche de nouvelles molécules, des études ont été menées afin d'optimiser l'utilisation des molécules déjà connues.

Ces études se sont développées dans plusieurs directions:

- recherche des doses optimum pour chaque molécule et chaque type de cancer.
- établissement de protocoles de traitement avec association de plusieurs produits utilisés soit simultanément soit successivement afin d'atteindre des cellules à des stades différents du cycle cellulaire ou d'obtenir une potentialisation des effets anti-cancéreux.

- usage de chimiothérapies précoces ou adjuvantes pour s'adresser au plus petit nombre de cellules malignes possible.
- utilisation de la chimiothérapie combinée à d'autres modalités thérapeutiques (exemple : association chimiothérapie-radiothérapie)
- modification des techniques d'administration de la chimiothérapie en fonction des nouvelles connaissances sur le cycle cellulaire, la cinétique tumorale, la pharmacocinétique et la chronobiologie :
- administration intra-artérielle, administration intra-péritonéale
 - technique d'administration en infusion continue

Des recherches ont également été faites pour tenter d'améliorer la tolérance et le confort du patient sans diminuer l'efficacité du traitement. C'est dans cette perspective d'amélioration de la tolérance et du confort du patient que la chimiothérapie en perfusion continue trouve une place de choix.

Le développement de cette modalité d'administration n'a pu se faire que grâce à la mise au point de matériel adéquat et fiable : chambres implantables assurant un accès veineux de bonne qualité, pompes portables d'encombrement raisonnable et de fonctionnement fiable.

Notre étude a pour but d'apprécier les résultats en terme de tolérance et de confort pour le patient à partir de 88 dossiers et 3380 journées de traitement en PIVP (perfusion intra-veineuse prolongée=infusion continue) ambulatoire sur une population semi-rurale (Montluçon et ses environs).

CHAPITRE I:

BASES

PHARMACOLOGIQUES

ET PHYSIOLOGIQUES

1 / INTRODUCTION

CHIMIOTHERAPIE

Utilisation de produits capables de détruire les cellules ou d'empêcher leur prolifération .

Découverte en 1945, la chimiothérapie connait une utilisation de plus en plus large grâce :

- à la découverte de substances chimiques de plus en plus efficaces et dont l'action est de mieux en mieux ciblée.
- à une meilleure connaissance du cycle cellulaire et de la cinétique tumorale et donc du mode d'action des produits chimiothérapiques ce qui permet une meilleure adaptation de l'efficacité avec une diminution de la toxicité.

Les progrés en matière de connaissance du cycle cellulaire et de la cinétique tumorale ont permis l'émergence de nouvelles techniques d'administration des produits chimiothérapiques. (70)

2/ CINETIQUE CELLULAIRE

A . LE CYCLE CELLULAIRE

Au cours de sa vie la cellule passe par différents stades qui sont chronologiquement :

- la phase G1 (interphase) : née d'une mitose, la cellule commence à vivre sans synthétiser d'ADN.
- la phase S : la cellule se met à synthétiser de l'ADN et duplique tout son ADN chromosomique.
 - la phase G2 : phase de latence.
 - la phase M : phase de mitose.

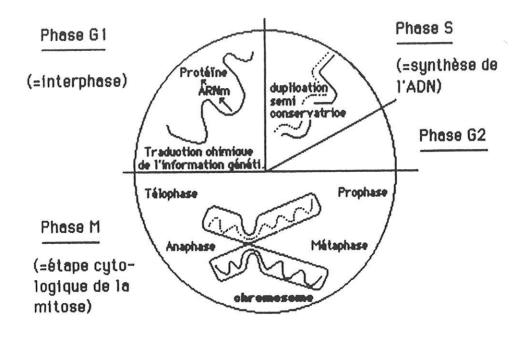
Dans l'espèce humaine, la durée du cycle cellulaire varie de 18 heures à 4 jours en fonction de la durée de la phase G1 (de quelques heures à quelques jours).

La mitose dure entre 30 minutes et 2 heures.

La phase G2 dure de 3 à 6 heures.

La phase S de 12 à 24 heures.

Certaines cellules restent des semaines, des mois voire des années sans entrer en phase S, on dit alors qu'elles sont en phase G0 : la cellule est hors du cycle, quiescente . (voir schéma n°1 : cycle cellulaire)



SCHEMA N°1 LE CYCLE CELLULAIRE

B. LE COEFFICIENT DE PROLIFERATION

C'est le rapport entre le nombre de cellules en prolifération et le nombre total de cellules.

C.P. = P/P+Q (Mendelsohn 1960) (47)

CP = coefficient de prolifération

P = nombre de cellules en prolifération

Q = nombre de cellules quiescentes P+Q = nombre total de cellules

Certaines populations cellulaires sont stables

(exemple : le système nerveux central), d'autres se
renouvellent en cas de perte accidentelle (exemple :
hépatocytes), d'autres se renouvellent perpétuellement
(exemple : cellules de la muqueuse intestinale, cellules du
système hématopoïétique).

Il existe plusieurs compartiments cellulaires en équilibre entre-eux :

- le compartiment des cellules souches dites clonogéniques dont la descendance est théoriquement illimitée.
- le compartiment des cellules différenciées qui meurent après quelques mitoses.

_ un compartiment intermédiaire avec des cellules pouvant s'engager vers le compartiment des cellules différenciées ou retourner vers celui des cellules souches.

En cas de destruction de cellules différenciées, ce compartiment se reconstitue à partir des cellules souches en G0, mais le compartiment des cellules souches ne devant pas se vider, en théorie chaque cellule souche qui se divise doit donner une cellule qui retourne en G0.

C. CINETIQUE TUMORALE

La croissance tumorale résulte de trois paramètres qui sont :

- le temps du cycle cellulaire
- le coefficient de prolifération
- le coefficient de pertes cellulaires (66)
- le temps du cycle cellulaire varie peu quel que soit le type de tumeur concernée. Par ailleurs il n'existe pas de différence significative entre le temps du cycle des cellules cancéreuses et le temps du cycle des cellules saines.
- le coefficient de prolifération : nous avons vu que c'est le pourcentage des cellules qui se trouvent dans le cycle de division cellulaire

$$CP = P/P+Q$$

- le coefficient des pertes cellulaires : c'est le pourcentage de cellules qui meurent. Ce pourcentage varie selon le type histologique des cancers.

Les causes de pertes cellulaires sont variables :

- mort par maturation : tendance à la différenciation cellulaire entrainant une perte du pouvoir de division cellulaire.

- causes nutritionnelles : anoxie cellulaire par troubles vasculaires surtout importants lorsque la tumeur augmente de volume.
 - perte par aggression immunologique
 - perte par création de cellules non viables

Dans les tissus à renouvellement permanent d'un organisme adulte sain, il y a équilibre cinétique entre les cellules qui naissent et les cellules qui meurent donc CP=1

Dans une tumeur maligne, il y a plus de cellules qui naissent que de cellules qui meurent (C.P > 1) : il existe donc plus de cellules engagées dans le cycle cellulaire que nécessaire pour compenser les pertes.

On arrive ainsi à la notion de temps de doublement d'une tumeur : c'est à dire le temps nécessaire à une masse tumorale pour doubler son volume. (67) (68)

Ce temps de doublement est fonction :

- du coefficient de prolifération, c'est à dire du nombre de cellules engagées dans le cycle.
- du coefficient de perte cellulaire puisque le temps du cycle cellulaire ne varie pas.

Une tumeur aura donc un temps de doublement d'autant plus court que le coefficient de prolifération sera élevé et que le coefficient des pertes cellulaires sera faible.

Ces coefficients de prolifération et de perte cellulaire varient au cours de l'évolution d'une tumeur si bien que la cinétique tumorale n'est pas exponentielle.

Gompertz propose un modèle de croissance tumorale en trois phases :

- une phase dite de promotion rapide où le coefficient de prolifération est élevé et les pertes sont faibles : phase à temps de doublement court
- une phase de production cellulaire régulière et de pertes cellulaires fixes : fonction exponentielle
- une phase de réduction de la production cellulaire et d'augmentation des pertes cellulaires : phase à temps de doublement long.

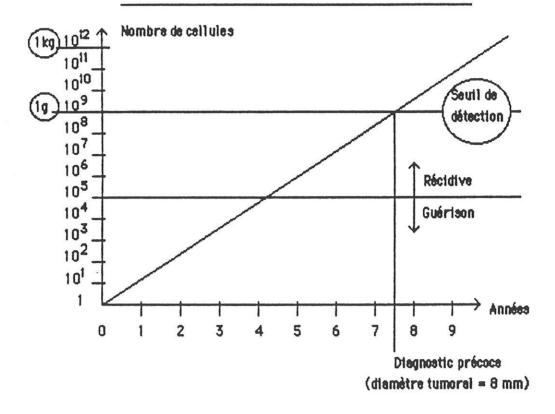
voir schéma n° 2 : modèle de croissance tumorale

SCHEMA 2

MODELE DE CROISSANCE TUMORALE

Modèle mathématique de croissance tumorale

(pour une tumeur d'évolution aigue sans aucun obstacle à son développement). Temps de doublement = 3 mois. (soit 30 générations pour 10⁹ cellules)



à 10 puissance 9 cellules : tumeur de un gramme, la tumeur devient cliniquement décelable : ceci correspond à 30 temps de doublement.

à 10 puissance 12 cellules : tumeur de un kilogramme (mort du patient) : ceci correspond à 40 temps de doublement et à seulement 10 temps de doublement depuis le stade de la tumeur cliniquement décelable.

On admet que lors de l'émergence clinique la croissance tumorale se ferait de manière exponentielle avec temps de doublement constant. (69)

Tableau n° 3: caractéristiques cinétiques des différents types histologiques de tumeurs humaines.

TABLEAU N° 3

CARACTERISTIQUES CINETIQUES

DE DIFFERENTS TYPES HISTOLOGIQUES DE TUMEURS HUMAINES.

(Tubiana, 1980)

Type histologique	TD (jours)	IM %	CP %	PC %
Tumeurs embryonnaires	27	30	90	93
Hématosarcomes	29	29	90	94
Sarcomes mésenchymateux	41	68	15	76
Epithéliomas malpighiens	58	8	26	89
Adénocarcinomes	83	2	6	56

TD: temps de doublement

IM: indice de marquage

CP: coefficient de prolifération

PC: coefficient de pertes cellulaires

3/ PRINCIPES DE LA CHIMIOTHERAPIE

Découverte il y a plus de quarante ans, la chimiothérapie est basée sur l'utilisation de substances interférant dans le métabolisme et la vie cellulaire et capables donc d'entrainer une cytolyse.

Cette thérapeutique relativement récente a fait l'objet de nombreuses recherches évoluant dans plusieurs axes :

- recherche, années après années, de nouvelles substances ayant des indications différentes et permettant d'atteindre des tumeurs jusque là inaccessibles à la thérapeutique médicale.
- optimisation de l'utilisation des produits déjà connus par une meilleure adaptation des doses et de la chronologie du traitement. Cet axe de recherche a grandement profité des progrès en matière de connaissance du cycle cellulaire, de la cinétique tumorale et de la pharmacocinétique. (63) (71)

- une meilleure connaissance de l'efficacité de ces médicaments sur les cellules en fonction des différentes phases d'évolution de la maladie ce qui a conduit progressivement à l'élaboration de protocoles de chimiothérapie.
- une recherche d'une meilleure tolérance par le biais d'une diminution de la toxicité tout en gardant une même efficacité. Ces recherches ont permis l'émergence de nouvelles techniques d'administration dont la chimiothérapie en infusion continue.

A . PRINCIPES

La chimiothérapie agit sur les cellules qui se trouvent dans le cycle cellulaire : il n'y a donc pas d'action sur les cellules en G0 ou en GI prolongé.

Les antinéoplasiques n'ont pas d'action spécifique sur les cellules cancéreuses : leur efficacité est basée sur l'effet différentiel observé entre les cellules saines et les cellules malignes dont les mécanismes de réparation sont moins performants.

Les tissus sains, lorsqu'ils sont soumis à une aggression, notamment une chimiothérapie, sont capables de réduire la durée du cycle cellulaire qui devient alors plus court que celui des cellules cancéreuses (le coefficient de prolifération de ces cellules saines est devenu plus élevé que celui des cellules cancéreuses).

La moëlle oseuse a ainsi un rythme de repopulation très rapide.

Le rythme de prolifération dans les tumeurs est également accéléré après la déplétion cellulaire qui suit l'administration de médicaments cytotoxiques (60) mais il est généralement très inférieur à celui observé dans la moëlle hématopoïétique.

Théoriquement le nombre de cellules détruites par un médicament est toujours le même si la dose et le mode d'administration sont les mêmes.

Une fois définie pour un produit donné l'efficacité sur une tumeur, on essaye d'augmenter l'efficacité en augmentant la dose.

Des essais ont été faits sur des animaux porteurs de tumeurs greffées avec des médicaments le plus souvent phase ou cycle-dépendants. Ces études ont montré qu'il existe un seuil inférieur au dessous duquel le médicament est inefficace sur le plan thérapeutique et un seuil supérieur où la toxicité augmente sans augmentation de l'efficacité (relation effet-dose, Skipper 1971).(59)

Pour chaque produit la courbe est différente mais l'allure générale reste la même.

Il existe néanmoins une exception en clinique, celle du Méthotrexate pour lequel il a été démontré une relation directe entre l'efficacité et sa concentration intra-cellulaire elle-même en relation linéaire avec la concentration du médicament dans l'athmosphère péri-cellulaire. Cet effet peut être utilisé puisqu'il existe un antidote du Méthotrexate, l'acide folinique.

Dans le cas d'un médicament actif seulement pendant la phase S et si 99% des cellules tumorales passent par cette phase en 24 heures et que l'on puisse maintenir une concentration efficace du médicament sans dommage pour l'hôte, la réponse tumorale sera plus marquée que si seulement 50% des cellules tumorales passent par cette phase dans le même laps de temps (Skipper 1971).(59)

Ces données cinétiques peuvent expliquer en partie une chimiorésistance : lorsque le coefficient de prolifération est très faible, à chaque cure de chimiothérapie discontinue, le pourcentage de cellules sensibles sera très faible.

Or nous avons vu que les tumeurs solides humaines ont des temps de doublement longs et des coefficients de prolifération faibles(tumeurs du sein, cancers du colon, du rectum) (76). A contrario, dans le cas de tumeurs à prolifération élevée on court le risque d'une prolifération importante entre les cycles.

Par ailleurs la proportion de cellules malignes survivantes dans des conditions déterminées d'exposition à une substance donnée est constante quel que soit le nombre de cellules malignes initiales et le nombre de cellules survivantes dépend du nombre de cellules présentes.

Théoriquement pour les médicaments à demi-vie courte et particulièrement s'ils sont phase-dépendants, il paraît logique de penser améliorer l'efficacité thérapeutique par l'administration en infusion continue dans la mesure où le médicament pourra être en contact avec plus de cellules sensibles. On peut également par ce biais espérer améliorer l'index thérapeutique.

B . PHARMACOCINETIQUE

La concentration plasmatique d'un médicament administré par voie intra-veineuse est fonction :

- de la dose
- du volume de distribution
- de la clairance du médicament

La concentration plasmatique immédiatement après l'injection dépend en premier de la dose et du volume de distribution.

Ensuite la concentration dépend essentiellement de la clairance. La demi-vie plasmatique d'un médicament dépend de son volume de distribution et de sa clairance.

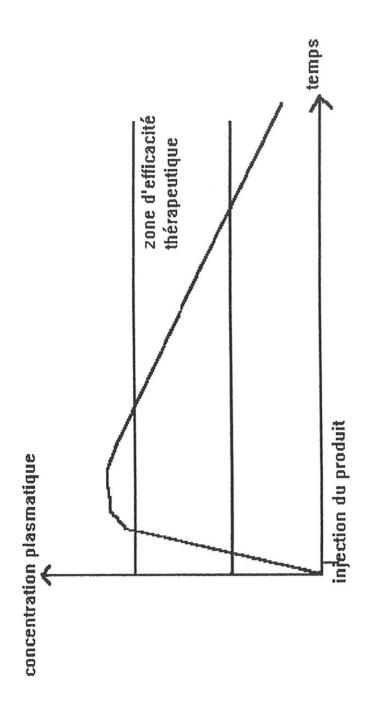
Nous avons vu qu'il existe une zone d'efficacité thérapeutique qui dépend d'une certaine concentration plasmatique.

Au dessus de cette zone : la toxicité augmente mais pas l'efficacité.

Au dessous de cette zone : l'efficacité est nulle.

Lors d'une administration en bolus, la concentration augmente vite jusqu'à un pic plasmatique puis décroît avec le temps.

SCHEMA Nº 4



SCHEMA N°4 ZONE D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

34

Nous voyons donc qu'au bout d'un certain temps, la concentration plasmatique du médicament redescend au dessous du seuil d'efficacité.

S'il s'agit d'un produit à demi-vie courte, ce moment est d'autant plus précoce que la demi-vie est brève.

Or nous avons vu que la plupart des antinéoplasiques étaient phase-dépendants : pour atteindre le plus possible de cellules dans la phase cible il faut donc pouvoir compter sur une période où la concentration plasmatique est dans la zone d'efficacité la plus longue possible.

Dans la technique du bolus, cette accroissement de période d'efficacité thérapeutique ne peut passer que par une augmentation de la dose initiale administrée.

Malheureusement en augmentant la dose on augmente le pic et donc la toxicité : les études pharmacocinétiques des différentes substances antinéoplasiques ont permis de calculer une dose optimum où l'efficacité est la meilleure avec une toxicité la plus basse possible. Néanmoins pour les produits à demi-vie courte la période d'efficacité n'est pas toujours suffisante.

Nous verrons plus loin une autre technique d'administration qui tente de pallier ce problème.

4/ CLASSIFICATION DES PRODUITS CHIMIOTHERAPIQUES

A . SUBSTANCES AGISSANT PAR INTERFERENCE DANS LA BIOSYNTHESEDES ACIDES NUCLEIQUES ET DES PROTEINES

substances qui agissent donc en phase S

- antifolates

méthotrexate

ledertrexate

- antimétabolites analogues des pyrimidines : agissent en phase S et G2

5 fluorouracile

cytarabine (Aracytine , Cytarbel)

- mercaptopurine (Purinéthol)
- thioguanine (Lanvis)
- hydroxyurée (Hydréa) qui affecte la biosynthèse de l'acide nucléique.

B . SUBSTANCES AGISSANT PAR INTERFERENCE SUR LA DUPLICATION DE L'ADN ET SUR LA TRANSCRIPTION

- les agents alkylants

busulfan (Misulban)

carmustine (Bicnu)

chlorambucil (Chloraminophène)

chlormétine (Caryolysine)

cyclophosphamide (Endoxan)

extramustine (Estracyt)

fotémustine (Muphoran)

ifosfamide (Holoxan)

lomustine (Bélustine)

melphalan (Alkéran)

pipobroman (Vercyte)

prednimustine (Stéréocyt)

streptozocine (Zanosar)

thiotépa (Thiotépa)

altrétamine (Hexastat)

dacarbazine (Déticène)

procarbazine (Natulan)

- les agents intercalants

* les anthracyclines :

```
aclarubicine (Aclacinomycine)
daunorubicine (Cérubicine)
doxorubicine (Adriblastine)
épirubicine (Farmorubicine)
idarubicine (Zavédos)
mitoxantrone (Novantrone)
pirarubicine (Théprubicine)
zorubicine (Rubidazone)
```

- * amsacrine (Amsidine)
- * bisantrène (Zantrène)
- * bléomycine (radiomimétique) (Bléomycine)
- * elliptinium (Céliptium)
- * les antibiotiques : actinomycine D (Lyovac

Cosmegen)

mitomycine (Amétycine)

plicamycine (Mithracine)

- les dérivés du platine
 - * cisplatine (Cisplatyl, Cisplatine Lilly)
 - * carboplatine (Paraplatine)

C. SUBSTANCES AGISSANT SUR LA MITOSE (agents anti-antifusoriaux)

bloquent la cellule en métaphase : mort de la cellule en phase G1

- alcaloïdes de la pervenche

vinblastine (Velbé, Vinblastine)

vincristine (Oncovin)

vindésine (Eldisine)

vinorelbine (Navelbine)

- épipodophyllotoxines

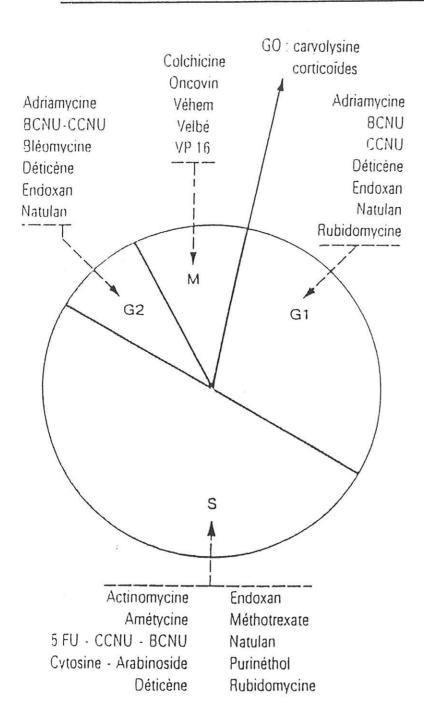
étoposide (Vepéside Sandoz)

téniposide (Vehem)

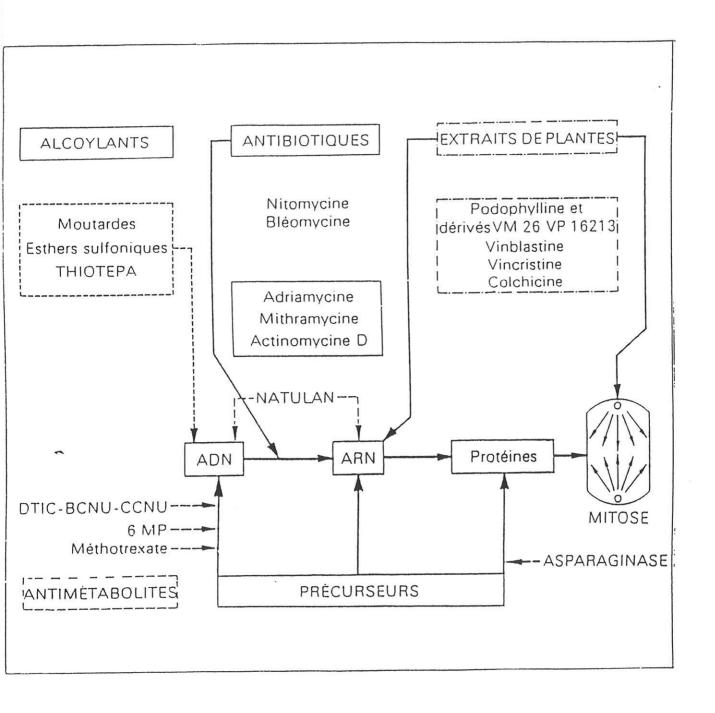
schéma n° 5

schéma n° 6

SCHEMA N°5 SITE D'ACTION DES PRODUITS CHIMIOTHERAPIQUES
EN FONCTION DES PHASES DU CYCLE CELLULAIRE



SCHEMA N°6 MODE D'ACTION DES DIFFERENTES CLASSES D'AGENTS ANTI-CANCEREUX



CHAPITRE II:

CHIMIOTHERAPIE

ANTICANCEREUSE EN

INFUSION CONTINUE

(ou PIVP =
perfusion intraveineuse
prolongée)

I / PRINCIPE

Utilisée pour la première fois en 1960 (Lemon) (35) son emploi est d'abord resté très limité en raison essentiellement de problèmes d'ordre technique (problèmes d'accés vasculaire et inadéquation des systèmes d'infusion).

Le principe de cette méthode repose sur l'administration en continu pendant 24 heures ou plus d'un produit chimiothérapique.

Cette technique a pour but de maintenir une concentration plasmatique constante pour rester dans la zone d'efficacité thérapeutique sans en dépasser le seuil supérieur et entrer dans la zone de toxicité. A noter ici que les agents anticancéreux ont habituellement un index thérapeutique bas, c'est à dire que la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est minime.

Les différentes études ont montré qu'en cas d'infusion continue à débit constant, il faut approximativement quatre demi-vies plasmatiques pour obtenir un plateau de concentration plasmatique (76)

En 1976, Drewinko étudie la cytotoxicité du cisDDP en infusion continue sur des cellules de lymphome humain en culture (18). Par ailleurs d'autres études ont montré que les cellules étaient plus vulnérables pendant la phase G1 du cycle cellulaire (56).

De Conti montra que 90% du cisDDP administré était lié aux proteines en deux heures, par ailleurs le passage de la forme liée à la forme libre est très lentement réversible (16). Or c'est la fraction libre qui exerce l'activité cytotoxique, donc en infusion continue, en maintenant plus longtemps une concentration adéquate et l'apport du produit sous forme libre, on expose théoriquement plus de cellules en phase G1 à la fraction libre du cisDDP, et l'effet anticancéreux est donc théoriquement meilleur.

Dans ce schéma thérapeutique, l'efficacité des drogues n'est plus uniquement rattaché à leur concentration dans l'organisme à un instant donné, mais dépend aussi du temps de contact entre les cellules malignes et les médicaments anticancéreux.

La perfusion à débit continu permet ainsi de traiter les malades par l'administration de concentrations médicamenteuses plus faibles donc moins toxiques et d'administrer des doses cumulées totales plus importantes parce qu'étalées dans le temps.

Ce mode d'administration des drogues cytotoxiques est donc connu depuis les années 60, mais les résultats des premiers essais thérapeutiques le comparant à l'injection en bolus et apportant des arguments en sa faveur, n'ont été publiés dans la presse médicale internationale qu'au début des années 80 (10) (30) (31) (39).

Cette méthode thérapeutique peut être considérée aujourd'hui comme une innovation technologique dans la mesure où sa mise en oeuvre a été facilitée par la mise sur le marché dès 1985, de cathéters implantables et de pompes portables permettant une injection lente, régulière et plus fiable des médicaments, dans une athmosphère de sécurité accrûe.(5) (38) (42) (48)

La chimiothérapie en perfusion continue est désormais pratiquée sur l'ensemble du territoire national.

Cette technique d'administration est essentiellement utilisée dans quatre indications principales :

- les cancers ORL (9,28,31,49,52,64,74)
- les cancers digestifs (3,12,36,44,50,53,55,58,65,73)
- les cancers du sein métastasés (26,33,62,77,78)
- les cancers bronchopulmonaires (27,75)

mais également dans :

- certains lymphomes et myélomes (2,25)
- les cancers de l'ovaire (29,30)
- les cancers de la vessie et du testicule
- les tumeurs solides de l'enfant

2/ VOIES ET MATERIEL UTILISE

A . VOIES

La chimiotherapie anticancéreuse en infusion continue en service d'hospitalisation à domicile s'effectue le plus souvent par voie veineuse :

- voie sous-clavière
- voie jugulaire interne
- voie fémorale

(confert tableau n° 7)

Les malades pris en charge sont porteurs de cathéters veineux centraux extériorisés ou de chambres implantables dans la majorité des cas.

TABLEAU NO 7 VOIES D'ABORD VEINEUX

	Avantages	Inconvénients	Complications
Voie sous-clavière	 Repères osseux Veine toujours béante Pose facile Tunnelisation et entretien faciles 	- artère sous-clavière → - canal thoracique →	pneumothorax hématome, hémothorax chylothorax thrombose
Jugulaire interne	- Superficielle = compression facile - Trajet direct (jugulaire interne) - Moins dangereuse	- trachee)	hématome ± compressif syndrome de Cl.B. Hozner (syndrome oculo-
Voie fémorale	- Facile - Superficielle (compression)	Long trajet dans la veine cave inférieure → Proximité rectum et vessie →	thrombose infection

B. MATERIEL

1) Chambres implantables

Il s'agit d'un dispositif implantable destiné à permettre un accés permanent au système vasculaire. Il permet de transformer toute injection intra-veineuse ou intra-artérielle en une simple injection sous-cutanée et donc d'éviter les traumatismes liés aux injections intra-veineuses répétées et de préserver le capital veineux du patient.

Une chambre implantable est composée de trois parties :

- une chambre métallique ou en matériau synthétique avec à sa partie supérieure une membrane siliconée dont les caractéristiques physiques assurent l'étanchéité en dehors des injections. C'est à travers cette membrane que se fait l'injection à l'aide d'aiguilles spéciales (aiguilles de Huber). On peut piquer environ 2000 fois cette membrane avec une aiguille de Huber.
- un cathéter souple siliconé qui relie la chambre au vaisseau sanguin choisi (artère ou veine)
- un système de verrouillage qui fixe solidement le cathéter à la chambre.

Par ailleurs il existe à la base de la chambre un dispositif permettant la fixation par suture sur une aponévrose.

La chambre implantable se pose très facilement chirurgicalement, par voie percutanée et le plus souvent sous anesthésie locale. La voie sous-clavière droite est la plus employée du fait de son abord facile mais également parce que la situation sous-clavière de la chambre implantable gêne peu le patient.

Les accidents ou complications sont rares, classiquement on décrit des accidents à type :

- d'extravasation
- de thrombose du catheter ou de la chambre
- de complications infectieuses locales ou générales
- de thrombose de la veine sous-clavière
- d'hématome, d'hémothorax ou de pneumothorax
- de greffes tumorales
- accident mécanique du cathéter

2) Aiguille de Huber

L'injection dans la chambre implantable impose l'utilisation d'aiguilles spéciales appelées aiguille à pointe de Huber :

- aiguilles droites pour injection simple
- aiguilles courbées à 90° pour perfusion de longue durée

3) Les pompes

a° Infuseur (Baxter)

Il s'agit d'un appareil de faible poids destiné à injecter une solution médicamenteuse en perfusion continue à débit constant.

L'infuseur est constitué :

- d'un réservoir en élastomère de caoutchouc en forme de ballon, dont la capacité maximale est de 60 ml (dont 48 ml perfusables)
 - d'un cylindre en plastique qui protège le réservoir
- d'une tubulure de raccordement de 60 cm de long, qui peut être clampée pour l'arrêt.

Il s'agit d'un matériel à usage unique.

Fonctionnement:

Lorsque le réservoir est plein (60 ml), la pression exercée à l'intérieur du réservoir (490 mm de Hg) sur l'élastomère assure un débit constant de 2 ml par heure pour une solution de glucosé à 5% à température du corps.

Le débit est en rapport avec la pression du réservoir plein, la pression veineuse du malade, la longueur de la tubulure, la viscosité du produit, la température corporelle du patient.

La solution est délivrée au travers d'un contrôleur de débit équipé d'un filtre de 5 microns.

L'écoulement est régi par la loi de Poiseuille.

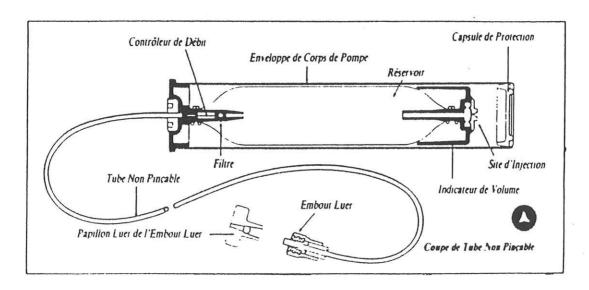
Avantages:

Son poids très léger et son encombrement minimum lui permet d'être porté sur soi sans entraver les mouvements. Il ne comporte ni pile ni moteur et son coût est relativement réduit.

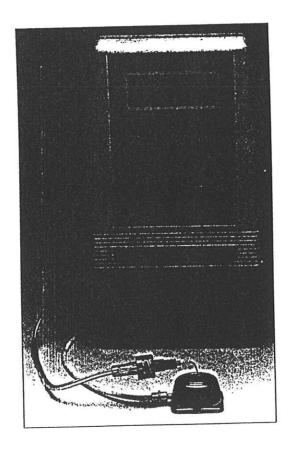
Il est remboursé par la Sécurité Sociale (inscrit au TIPS).

Inconvénients:

Le débit dépendant de la viscosité du produit et de la température corporelle peut varier, entraînant des décalages horaires plus ou moins importants. (5) voir schéma n° 8



INFUSEUR BAXTER



POMPE A PERFUSION PHARMACIA

SCHEMA Nº 8 POMPES PORTABLES

b° Pompes à perfusion type Cormed

Il s'agit d'un dispositif miniaturisé porté par le patient et permettant l'injection automatique par voie parentérale d'un ou plusieurs produits à débit constant.

La pompe est autonome du point de vue énergétique et thérapeutique pendant son utilisation.

<u>Description</u>: La pompe est un petit appareil constitué d'un réservoir contenant le médicament et d'une pompe péristaltique.

Le sachet réservoir stérile du médicament a une contenance de 60 ml, il est placé à l'intérieur du boitier.

La tubulure passe à travers le mécanisme de la pompe et la solution médicamenteuse est diffusée pendant 24 heures.

poids vide 530 g

pleine 580 g

encombrement (en mm) 127 X 83 X 38

débit de 10 à 50 ml par 24 heures

Avantages: matériel résistant

<u>Inconvénients</u> : difficultés de contrôle de la diffusion du produit utilisé

c° Pompe à perfusion type Cadd 1 Pharmacia

C'est une pompe portable programmable : elle permet une délivrance programmable de substances médicamenteuses à des taux contrôlés avec précision.

<u>Caractéristiques</u>:

Poids 425 g avec la cassette réservoir et la pile Encombrement 160 X 89 X 28

Débit de 1 à 299 ml par 24 heures

Fonctionnement:

La pompe est constituée d'un corps comportant un microprocesseur programmable avec touches de programmation et écran à cristaux liquides et d'une cassette réservoir stérile contenant la solution médicamenteuse. La cassette peut être remplie par un médecin, un pharmacien, une infirmière ou toute autre personne qualifiée. Elle ne peut être utilisée qu'une seule fois.

Avantages:

Facilité de contrôle des paramètres de programmation et de réglage .

Possibilité d'utilisations multiples : en bolus ou en infusion continue.

Inconvénients:

Le personnel soignant doit impérativement être formé afin de connaître le fonctionnement de la pompe et de savoir anticiper et résoudre les problèmes techniques. Par ailleurs il est nécessaire d'instruire le malade et/ou son entourage sur l'utilisation de la pompe (entretien, fonctionnement, chargement de la cassette réservoir). $voir\ schéma\ n^\circ\ 8$

d° Pousse-seringue

Le pousse-seringue type MS 16 A est une pompe à perfusion avec microcircuits électroniques contenus dans un boitier. Il comporte à sa partie supérieure un support sur lequel on fixera la seringue remplie et branchée sur un prolongateur.

Caractéristiques:

Le pousse-seringue se compose de :

- un boitier avec berceau et dispositif de fixation de la seringue à sa partie supérieure
 - une pile
 - une pochette pour le porter

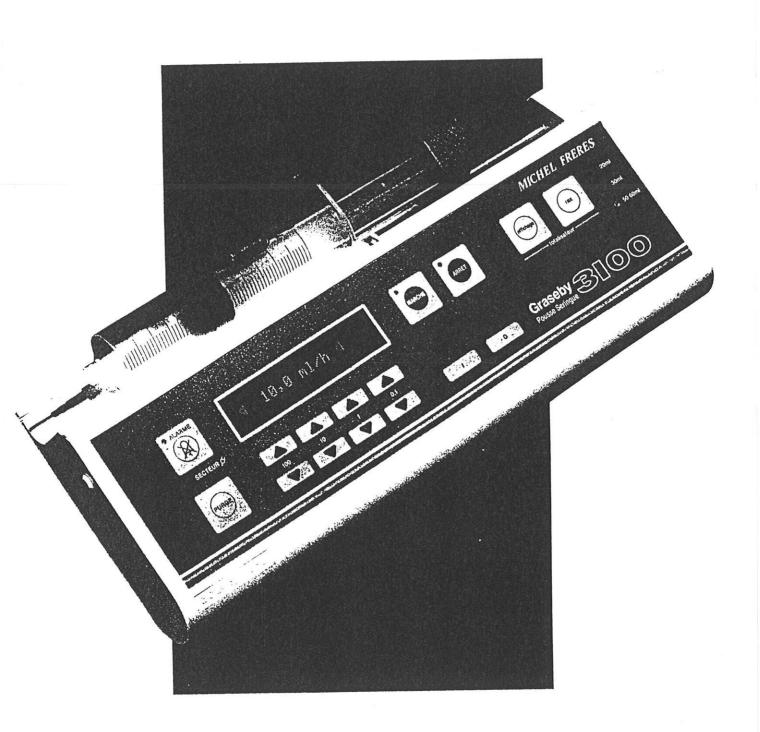
Fonctionnement:

Le pousse-seringue est un appareil constitué d'une pompe électronique fonctionnant sur batterie avec des vitesses variables.

A sa partie supérieure une seringue standard (de 1 à 20 ml) diffuse la solution médicamenteuse selon le réglage du débit initial.

Inconvénients:

Ne permet pas de diffuser un volume supérieur à 20 ml de solution médicamenteuse sur 12 heures. $voir schéma n^o 9$



SCHEMA Nº 9

3/ STRUCTURE ET MODALITES PRATIQUES

Cette étude a été réalisée au centre Joseph Belot de Montluçon (Allier).

Le centre Joseph Belot accueille des patients cancéreux traités par chimiothérapie en infusion continue depuis 1988.

Dans la majorité des cas, le traitement se fait en ambulatoire : les patients viennent chaque jour changer l'infuseur et faire vérifier le dispositif d'infusion continue puis regagnent leur domicile.

Le centre est équipé d'une structure spéciale comportant une cellule de quatres lits en box séparés, et d'une grande salle disposant de fauteuils.

Les infirmières disposent d'une pièce équipée d'un flux laminaire pour la préparation des solutions médicamenteuses.

Au premier jour de la cure (de cinq jours) le patient est vu en consultation par l'un des médecins du centre, puis il est pris en charge par les infirmières qui mettent en place le dispositif d'infusion, les infuseurs étant remplis au préalable afin de diminuer l'attente des patients.

Le patient revient le lendemain et les jours suivants pour changer l'infuseur.

MATERIEL UTILISE AU CENTRE JOSEPH BELOT

Pour chaque malade, une chambre de perfusion a été mise en place en région sous-clavière, par voie chirurgicale. Si les patients ne sont pas déjà porteurs d'une chambre, celle ci est implantée au jour J1 de la première cure.

Les pompes utilisées sont des infuseurs BAXTER (pompes péristaltiques à usage unique), leur capacité maximale est de 60 ml, leur autonomie de 24 heures. Une tubulure de 60 cm relie la pompe à la chambre.

Un robinet à trois voies est raccordé à l'aiguille de Huber pour permettre des polychimiothérapies avec deux pompes actionnées simultanément. Les pompes sont portées soit sous l'aisselle soit à la ceinture à l'aide d'un étui en tissu spécialement confectionné à cet effet.

CHAPITRE III :

CARACTERISTIQUES
DES TRAITEMENTS

1 / PRODUITS UTILISES

DOXORUBICINE

(Adriblastine)

Antinéoplasique cytostatique antibiotique de la famille des anthracyclines.

Il se fixe rapidement sur les structures nucléaires bloquant la synthèse de l'ADN et de l'ARN comme agent intercalant au niveau de l'ADN.

La doxorubicine quitte rapidement le plasma pour se fixer sur les tisssus sous forme libre active. La décroissance plasmatique est biphasique avec une demivie rapide d'environ une heure et une demi-vie longue d'environ seize heures. Son élimination est essentiellement hépatique. Elle a une toxicité hématologique et une toxicité cardiaque qui limite son emploi : la dose cumulée ne doit pas dépasser 550 mg/mètre carré de surface corporelle.

Lors d'expérimentations animales, il a été démontré que la cardiotoxicité est d'autant plus élevée que les doses délivrées sont élevées et administrées sur un temps bref : c'est donc le pic plasmatique qui serait responsable de la toxicité. (19)

En 1980, Chlebowski étudie la toxicité et l'efficacité de la doxorubicine administrée à forte dose toutes les quatres semaines et compare les résultats par rapport à une même dose totale mais administrée à dose plus faible toutes les semaines : la toxicité est la même, donc probablement même efficacité. Il semble exister une diminution de la cardiotoxicité lors de l'administration en infusion continue.(14)

En infusion continue , la dose utilisée est de 20 mg/mètre carré/jour (pour une cure de cinq jours)

EPIRUBICINE (Farmorubicine)

Antinéoplasique cytostatique du groupe des anthracyclines, il se lie à l'ADN et inhibe l'action des polymérases des acides nucléiques.

La décroissance plasmatique est tri-phasique : une phase très rapide à demi-vie de 5 mn, une phase intermédiaire à demi-vie de une heure et une phase d'élimination lente à demi-vie de 20 à 40 heures.

L'élimination est essentiellement hépatique.

Toxicité cardiaque : la dose cumulée ne doit pas dépasser 850 mg / mètre carré (en bolus).

Une étude a montré une cardiotoxicité moindre de

l'épirubicine administrée en infusion continue par rapport à l'administration en bolus (13).

Effet alopéciant moins intense qu'avec la doxorubicine.

MITOMYCINE D (Amétycine)

Antinéoplasique cytostatique de la famille des antibiotiques, extrait de streptomyces caespitosus.

Il s'agit d'un agent alkylant qui inhibe la synthèse de l'ADN, il agit en phases G1 et S.

Ce médicament a une demi-vie brève de 10 à 15 mn une partie de la dose injectée est rapidement éliminée dans les urines, l'autre partie est distribuée dans les tissus puis élimination hépatique.

La dose est fonction de l'indication, mais la dose totale est en moyenne de 80mg/mètre carré.(72) (79)

Les effets secondaires sont : gastro-intestinaux, toxicité hématologique, toxicité rénale, toxicité pulmonaire.

BLEOMYCINE (isolée en 1962)

Antinéoplasique cytostatique de la famille des antibiotiques, extrait de streptomyces verticillus.

Il inhibe la division cellulaire en s'opposant à l'incorporation de la thymidine dans l'ADN, il fragilise les chaines d'ADN et les scinde (radiomimétique); cytotoxicité phase G2 et M dépendante.

La bléomycine potentialise l'effet de la radiothérapie par son action sur les ADN polymérases.

Ce médicament a une demi-vie brève de 45 mn environ, son élimination est essentiellement rénale.

Absence de myélotoxicité. La toxicité est essentiellement représentée par le risque de fibrose pulmonaire (la dose cumulée totale ne doit pas dépasser 300 mg/mètre carré).

Les expérimentations animales ont montré une meilleure efficacité thérapeutique et une toxicité pulmonaire moindre lors de l'administration en infusion continue . (15) (32) (57)

CIS-DICHLORO-DIAMINO-PLATINE (1965)

Antinéoplasique cytostatique qui inhibe de façon sélective et préférentielle la synthèse de l'ADN.

La décroissance du taux plasmatique se fait en deux phases avec une première demi-vie de 30 à 60 mn et une seconde demi-vie de 60 à 80 heures.

L'élimination est presque exclusivement rénale.

<u>Toxicité</u>:

- rénale liée à la dose
- ototoxicité
- hématotoxicité
- nausées et vomissements sévères (maintenant mieux contrôlés grâce à l'utilisation des antiémétiques spécifiques des récepteurs 5HT3 : ondansetron , granisetron)
 - neuropathies périphériques

L'administration du cisDDP en infusion continue sur cinq jours améliore très nettement la tolérance tant digestive que rénale ou hématologique, sans diminuer l'efficacité thérapeutique. (54)

5 FLUOROURACILE

Antinéoplasique cytostatique de la famille des antimétabolites : il bloque la méthylation de l'uracile en thymine provoquant ainsi une inhibition de la synthèse de l'ADN et il est phosphorylé en triphosphate et incorporé à la place de l'uracile dans l'ADN entrainant des erreurs de lecture du code génétique.

Sa demi-vie très brève, de 5 à 10 mn, est liée à une diffusion très rapide dans les tissus tumoraux et les tissus à croissance rapide (système hématopoïétique, muqueuse intestinale) et à une élimination respiratoire (60% en 24 heures) et urinaire (15 % dans la première heure).

La première étude sur l'administration en infusion continue a été publiée en 1960 et montrait que la toxicité est moindre lors de l'administration en infusion continue (Lemon).

Il semble que l'administration en continu diminue considérablement la toxicité hématologique permettant l'utilisation concommittente d'agents myélosuppresseurs à plus forte dose que dans les protocoles classiques. (1) (4) (8) (45)

De nombreuses études ont été consacrées à l'administration du 5FU en infusion continue dans les adénocarcinomes colorectaux métastatiques ou les carcinomes épidermoïdes avancés de la sphère ORL, toutes ont conclu à l'intérêt de cette technique (la dose cumulée administrée en continu et tolérée par le patient est quatre à cinq fois celle supportée dans l'administration en bolus).

METHOTREXATE

Antinéoplasique cytostatique du groupe des antifoliques, il inhibe la synthèse des acides nucléiques en agissant comme antimétabolite.

Sa décroissance plasmatique est triphasique : demivies de 45 mn, 3,5 heures et 27 heures.

L'élimination se fait par voie rénale.

Toxicité:

- hématologique
- nausées, vomissements
- stomatite
- toxicité rénale
- toxicité hépatique

A noter qu'il existe un antidote du méthotrexate, l'acide folinique (citrovorum factor).

Les phénomènes toxiques augmentent avec la dose quotidienne et surviennent pour une dose cumulée d'autant plus faible que la dose quotidienne est importante.

A forte dose la toxicité est représentée par la stomatite et à plus faible dose par une thrombocytopénie sans leucopénie (entre le 7e et le 10e jour).

Les études pharmacologiques ont montrées que la concentration sanguine est dix fois plus faible lors de l'administration en infusion continue que lors de l'administration en bolus à des doses standards, avec une même efficacité s'expliquant par l'importance du temps de contact du médicament avec les cellules. (41) (43)

VINBLASTINE

Antinéoplasique cytostatique de la classe des vincaalcaloïdes, qui interfère dans les voies métaboliques des acides aminés conduisant de l'acide glutamique à l'acide citrique et à l'urée. Action sur la production d'énergie cellulaire nécessaire à la mitose et interférence sur la synthèse de l'acide nucléique. La décroissance plasmatique est triphasique : première demi-vie de 0,074 heure, deuxième de 1,74 heure et troisième de 28,8 heures.

La première tentative d'utilisation de la vinblastine en infusion continue a été réalisée en 1981 sur un groupe de 30 patientes porteuses d'un adénocarcinome mammaire rebelle aux autres traitements (77) (78). Le pourcentage de réponses observées était de 40% en infusion continue contre 20% dans l'administration en bolus.

D'autres études ont été faites dans les adénocarcinomes rénaux métastatiques, dans les mélanomes et les adénocarcinomes mammaires (39) (40)

Lokich préconisait des doses de 0,50 à 0,75 mg/
mètre carré/jour sur trente jours et obtenu une réponse
objective sur trois cancers du sein et deux réponses
objectives sur quatre mélanomes.

VINORELBINE (Navelbine)

Synthétisé en France en 1978

Antinéoplasique cytostatique de la famille des vincaalcaloïdes, la vinorelbine inhibe la polymérisation de la tubuline et agit donc sur l'équilibre dynamique tubuline/microtubule. Elle bloque la cellule en phase G2 et M et provoque la mort de la cellule en interphase ou à la mitose suivante. Son activité antitumorale est au moins équivalente à celle des autres vinca-alcaloïdes.

Pharmacocinétique:

- l'élimination de la vinorelbine est triphasique, la demi-vie moyenne de la phase terminale est de 40 heures.
- clairance plasmatique élevée, diffusion tissulaire importante
- élimination hépatique majoritaire et rénale faible (inférieure à 20%)
 - taux de liaison aux protéines élevé : 50 à 80%

Toxicité:

- hématologique : neutropénie (9 ou 10ème jour) rapidement réversible
- neurologique : neuropathie périphérique, parésie intestinale
 - digestive : nausées, vomissements, constipation
 - cutanée : alopécie, réactions locales
 - broncho-pulmonaire : broncho-spasme

A noter que parmi toutes ces toxicités, c'est essentiellement la neutropénie qui domine.

2/ STABILITE DES PRODUITS FAISABILITE

La stabilité des molécules constitue un préalable indispensable à l'infusion continue : les études dans ce domaine sont relativement récentes et très complexes.

Classiquement la stabilité d'une molécule dépend :

- de la nature du contenant (verre, latex, PVC)
- de la température
- du solvant
- de la dilution
- de la photosensibilité
- de l'association ou non avec un autre produit

La modification d'un ou plusieurs de ces facteurs peut entraîner une grande variabilité de la stabilité de certaines molécules.

Ceci doit donc inciter à la plus grande prudence en matière de protocole innovant et, du fait du grand nombre de facteurs susceptibles d'influer sur la stabilité comme sur l'efficacité, seules les études cliniques permettront de trancher sur l'intérêt ou non de l'utilisation d'une substance donnée en infusion continue.

Les différentes études de stabilité qui ont été menées jusqu'à présent ont permis de connaître la stabilité des molécules suivantes :

à 37°:

- vincristine : >14 jours

- mitomycine : > 14 jours

- bléomycine : >14 jours

- 5 FU: > 14 jours

- actinomycine : > 14 jours

- doxorubicine : 29 heures

- cisplatine: 18,5 heures

- carmustine: 1 heure

à température ambiante :

- vinorelbine: 24 heures

- épirubicine : 24 heures

- méthotrexate : 7 jours

- vinblastine: 24 heures

Les critères orientant vers une administration en infusion continue d'une molécule sont : une stabilité suffisante, une bonne solubilité aqueuse, une photo-insensibilité, une faible affinité aux protéines de transport, une demi-vie courte, une action cellulaire réversible, une captation cellulaire lente, une élimination rapide.

Auxquels il faut rajouter trois éléments rendant l'infusion continue plus performante théoriquement que l'administration en bolus : cycle ou phase dépendance, dose limitante relative au pic plasmatique, famille des antimétabolites.

Les agents alkylants sont de mauvais candidats pour la PIVP, en raison de leur instabilité, de leur mauvaise solubilité en milieu aqueux.

Le cisplatine : stabilité suffisante, phase dépendance, demi-vie courte.

Les antimétabolites : actuellement ce sont les meilleurs candidats pour la PIVP : bonne stabilité, demivie brève, phase-dépendance.

Les vinca-alcaloïdes : stabilité suffisante :

-Vinblastine et vindésine : accroissement de l'efficacité sans augmentation de la toxicité malgré une demi-vie courte. (24)

-Vincristine : non utilisable en PIVP

Etoposide et téniposide : mauvaise solubilité

CHAPITRE IV :

BILAN DE TROIS ANNEES DE CHIMIOTHERAPIE AMBULATOIRE EN INFUSION CONTINUE AU CENTRE JOSEPH BELOT

I . RECRUTEMENT DES PATIENTS CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS

De janvier 1988 à juillet 1990, 88 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie en infusion continue au centre Joseph Belot de Montluçon.

Ces 88 patients sont entrés dans un protocole de chimiothérapie continue administrée à l'aide d'une ou deux pompes portables (infuseur Baxter).

A . LES MALADES

Il s'agit de 57 hommes et de 31 femmes dont l'âge moyen est de 64 ans (extrêmes de 40 à 85 ans).

Ces patients présentaient des cancers à différents stades, appréciés selon les critères de l'OMS.

Pour faciliter l'analyse, ces malades sont séparés en trois groupes :

- patients atteints de cancers ORL 19%
- patients atteints de cancers digestifs 24%
- patients atteints d'autres types de cancers (sein, poumon, prostate et autres) 57%

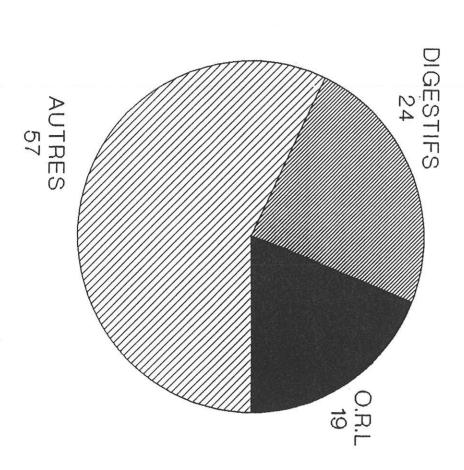
La majorité des traitements effectués était des traitements à visée palliative chez des patients atteints de cancers métastatiques pour lesquels il n'existait pas de traitement chimiothérapique standard à visée curative.

SCHEMAS nº 10 répartition des cancers

n° 11 caractéristiques des patients

Ces patients sont traités par cures de cinq jours espacées de quinze jours. Par la suite nous raisonnerons par nombre de cures de cinq jours.

Le nombre total de cures a été de 676, soit un nombre moyen de 15 cures par patient.



REPARTITION DES CANCERS

SCHEMA Nº 10 REPARTITION DES CANCERS

1.,

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

• SEXE H/F	• EXTREME	• AGE MOYEN	• GRP NBRE
16/1	40/85	60	ORL
15/6	46/82	64	DIG
26/24	41/80	65	AUTRES
57/31	40/85	64	ENSEMBLE

B. PROTOCOLES

Les patients de cette étude ont été traités avec des protocoles personnalisés, cependant la plupart des protocoles contenaient du 5FU et du cisDDP injectés soit ensemble, soit séparément.

En effet, nous avons vu que de par ses caractéristiques pharmacologiques (demi-vie courte, bonne stabilité) et son mode d'action (action spécifique sur la phase S), le 5FU est le composé qui semble convenir le mieux à une administration prolongée.

En ce qui concerne le cisDDP, l'intérêt de l'administration continue réside essentiellement dans la nette diminution des phénomènes de nausées et de vomissements, souvent très intenses dans l'administration en bolus.

Protocole 5FU: 32 patients

parmi ces 32 patients 16 patients ont reçu du 5FU seul

16 patients ont reçu du 5FU en association avec une ou

plusieurs autres molécules (Eldisine, Endoxan,

Farmorubicine, Amétycine, Velbé, Oncovin) administrés

soit en bolus soit en infusion continue.

Protocole cisDDP : 17 patients

parmi ces 17 patients 3 patients ont reçu du cisDDP seul

14 patients ont reçu du cisDDP en association avec une ou

plusieurs autres molécules (Oncovin, Endoxan,

Farmorubicine, Méthotrexate, Bléomycine)

Protocole 5FU + cisDDP en infusion continue :

44 patients dont un patient qui a reçu en plus de l'Eldisine
en bolus

Protocole 5FU + Farmorubicine

5 FU + Eldisine en alternatif

9 patients

(le nombre total de patients est supérieur à 88, car certains patients ont eu plusieurs protocoles différents et sont comptabilisés deux ou plusieurs fois)

La dose moyenne de 5FU utilisées était de 0,89 g/jour avec des variations allant de 0,025 à1,5 g/jour.

La dose moyenne de cisDDP utilisée était de 0,02 g/jour avec des variations allant de 0,01 à 0,05 g/jour.

C . CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS

Nombre de cures

	ORL	DIGESTIF	AUTRES
5FU	13	134	217
CDDP	2		61
5FU+CDDP	217	61	100
nombre moyen de cures/patient	5	8	15
extrêmes	1/10	1/15	1/30
nombre d' infuseurs	485	910	1890
durée moyenne de traitement en semaines	15	24	45

II. DEROULEMENT DE L'ETUDE

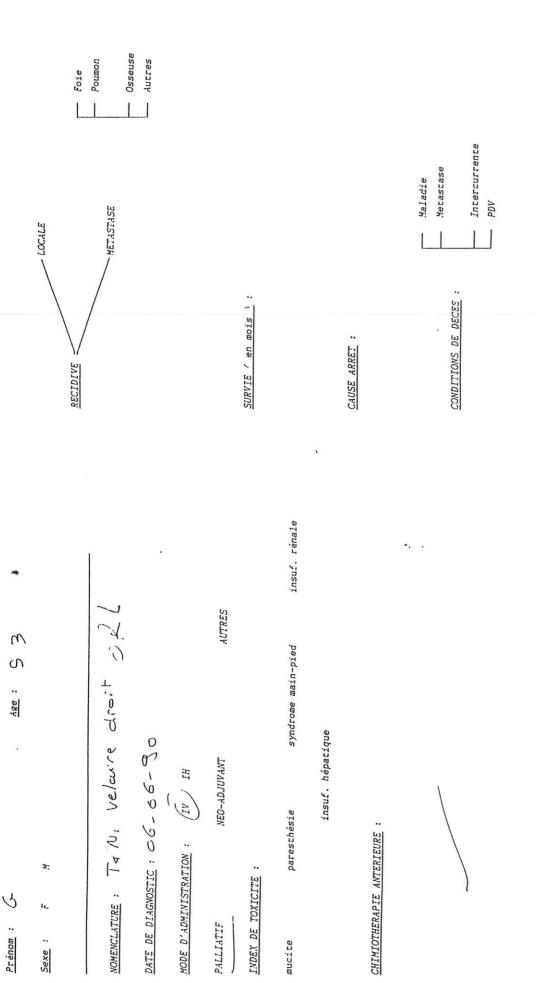
Elaboration de fichiers patients sur lesquels seront recueillies toutes les données susceptibles d'être intéressantes pour l'étude.

Cette fiche contient aussi bien des données sur les malades que des données cliniques et biologiques (voir fiche).

Recueil des données à l'aide des 88 dossiers de la clinique.

Entrée de ces données sur un logiciel informatique (Super Data Base) qui gère des bases de données et permet des études statistiques et graphiques sur des échantillons de population.

Compilation de ces données à l'aide du logiciel.



NOMBRE DE CURES REALISEES EN HOSPITALISATION :

Adresse: StanAND MONTROND

WOW .

NOMBRE DE BAXTER UTILISES PAR PATIENTS : 20

INCIDENT TECHNIQUE:

RADIOTHERAPIE:

LOCALISATION :

DATE et TYPE :

IIDFI No	STIT CORD	DOGE / .)							
)))	\phi \			İ					עהומעלטבט
16.30	SFU	5 0 0	3534	231	<u>0</u>	6	~	١	7	0e 6: er
08.70	Idem	`	27%	453	220	4	78	1	80 H	Salimento.
87						,				
			<u> </u>							
			Control of the Contro	1			^			

III . RESULTATS

Au total 676 cures de chimiothérapie en infusion continue ont été réalisées chez 88 patients, ceci représente donc 3380 journées de traitement.

A. INCIDENTS

- 1. liés à la chambre implantable et au cathéter
- rotation de la chambre : 3 cas

Ces incidents n'ont pas nécessité de réintervention chirurgicale puisque la chambre a pu être remise en place par des manoeuvres manuelles, ce type d'incident est dû à une mauvaise fixation de la chambre sur l'aponévrose.

- rupture de liaison chambre- cathéter : 2 cas ont nécessité la mise en place chirurgicale d'un nouveau dispositif implantable.
- extériorisation de la chambre : 2 cas

survenue chez des patients très amaigris et ayant nécessité la mise en place d'une chambre de taille réduite en contro-latéral.

- thrombophlébite : 8 cas

ces thrombophlébites du reseau sous-clavier ont régressé sous traitement anticoagulant et n'ont entrainé aucune complication ni séquelle.

2. liés au système

- malade dépiqué : 55 fois

Ces incidents se sont produit de manière répétitive sur trois patients différents en raison d'une activité physique conservée malgré le traitement, ce qui prouve bien l'excellente tolérance de ce type d'administration. Par ailleurs ces incidents n'ont eu aucune répercussion pour les patients.

- allergie au moyen de contention: 14%

Malgré l'utilisation d'adhésifs hypoallergéniques les réactions d'intolérance cutanée restent fréquentes.

Il s'agit là d'un problème d'autant plus gênant qu'aucune solution satisfaisante n'a été trouvée.

3. liés à l'infuseur

- retard de perfusion : 1 lot (à l'occasion d'un retard de perfusion de six heures sur quatre infuseurs du même lot, le lot défectueux a été remplacé par le laboratoire Baxter) - rupture du ballonnet : 3 fois (cet incident n'a eu aucune conséquence pour les patients puisqu'il s'est produit lors du remplissage des infuseurs mais il illustre bien la nécessité pour les infirmières de respecter les consignes de sécurité : port de gants, flux laminaire)

4 . liés au médicament

- toxicité cutanée ou muqueuse

alopécie grade 0 88%

grade 1 10%

grade 2 2%

grade 3 0%

mucite 8% tout protocole confondu

30% protocoles contenant du 5FU

les stomatites peuvent être combattues par la prescription de bains de bouche à l'eau glacée dix fois par jour pendant la cure.

toxicité digestive

nausées 2%

vomissements 3%

oesophagite

toxicité hématologique

leuconeutropénie

thrombopénie

anémie

Ce type de toxicité n'a jamais dépassé le grade 2 de la codification des effets toxiques.

- toxicité neurologique

hypoacousies et paresthésies 3 patients (3,3 %)

- toxicité rénale 6,3%

Critère retenu : créatinine et urée plasmatiques supérieures à deux fois leur valeur normale. Cette toxicité rénale est liée à l'emploi du cisplatine.

Lors des cures il n'est pas réalisé d'hydratation des patients par voie parentérale, il leur est juste demandé d'assurer une hydratation per os d'au moins 1,5 litres par jour.

Les résultats observés sont similaires à ceux des techniques d'administration classiques (en bolus) avec hydratation parentérale.

- toxicité cardiaque 5,5 % (soit 5 patients)

Rapportée pour la première fois en 1975, la cardiotoxicité du 5FU en PIVP est relativement fréquente puisque les dernières études semblent établir le risque de toxicité cardiaque à 10%. La physiopathologie de cette cardiotoxicité n'est toujours pas élucidée : les données expérimentales seraient en faveur d'une toxicité directe du 5FU, ou de ses métabolites sur les cellules myocardiques ou endothéliales . D'après les données cliniques, il semble que le 5 FU soit responsable de phénomènes ischémiques par sidération myocardique. (6)

Les études expérimentales et cliniques en cours permettront peut-être de trancher entre l'hypothèse ischémique et la toxicité cellulaire directe, et de déterminer quelle est la part de l'infusion continue dans le risque cardiotoxique. (17)

Dans notre étude, la cardiotoxicité s'est manifestée sous forme de crises angineuses. Cette symptomatologie s'est manifestée à des époques très différentes du cycle de chimiothérapie (début, milieu ou fin du cycle).

Le même traitement a été repris à la cure suivante, trois des patients n'ont pas refait d'accidents cardiaques, deux ont récidivé, imposant l'arrêt du traitement.

- toxicité hépatique

17 patients traités par du 5FU ont présenté au cours de leurs cures une insuffisance hépatique, qui s'est immédiatement estompée avec la diminution des doses de produit injecté.

Ceci représente 19% des patients traités par du 5FU.

voir en annexe : codification des effets toxiques aigus et

subaigus de la chimiothérapie (OMS,NCI,EORTC,1990).

courbes bilogiques

II . ACCEPTABILITE

Dès lors que la proposition d'une chimiothérapie ambulatoire en perfusion continue est retenue par le médecin, celle ci est présentée au patient en terme de choix:

- hospitalisation de six jours avec perfusion 24 heures sur 24 selon le schéma classique.
- mise en place d'une chambre implantable et aller et retour tous les jours avec présence dans le service environ une heure par jour.

Face à ce choix, la majorité des patients choisit la deuxième solution et le traitement ambulatoire est mis en route.

Sur nos 88 patients:

- un patient a été perdu de vue
- deux patients ont refusé de poursuivre le traitement (à la troisième cure)
 - 33 patients sont décédés durant ces trois années
- quelques patients ont désiré poursuivre leur cure en hospitalisation : ceci représente 9 cures (1,3%) mais seulement 27 journées d'hospitalisation (0,8%), en sachant que certains de ces patients se faisaient hospitaliser en début ou en fin de cure.

IV . COMMENTAIRES

A. COUT DU TRAITEMENT

Le coût du traitement a été calculé à partir de la moyenne de ces 88 dossiers, en sachant que les patients venant tous les jours au centre habitent plus ou moins loin, ce qui modifie le coût du transport.

COUT MOYEN D'UNE CURE DE CINQ JOURS

(prix au moment de l'étude)

<u>matériel</u>: infuseur Baxter 314,30 F TTC (remboursé par Sécurité sociale)

prix moyen des produits: 619,40 F

<u>frais d'hospitalisation</u>: 1060 F (en janvier 93:

1171,90 F)

frais de transport : allongé 995 F

assis 445 F

coût global: allongé 5817,40 F soit 1163,48 F/jour assis 5273,40 F soit 1053,48 F/jour auquel il faut ajouter les honoraires médicaux, soit 5 K10 (620 F) par cure de cinq jours.

Une chimiothérapie réalisée en hospitalisation coûte environ 2000 F par jour (auxquels il faut rajouter les honoraires médicaux qui sont ici côtés à K30 par jour)

B. CONFORT DU PATIENT

Le traitement ambulatoire évite la dislocation de la cellule familiale, et l'excellente tolérance du traitement permet au patient le maintien d'une certaine activité. Sur le plan psychologique, il apporte donc une aide précieuse au patient.

Néanmoins, à contrario, peuvent se poser certains problèmes d'ordre anxieux : le patient ou la famille, connaissant le diagnostic, peuvent ne pas se sentir en sécurité à domicile.

D'où la nécesité d'une bonne préparation du malade et de son entourage :

- il faut prendre le temps de bien expliquer les modalités du traitement au patient et à son entourage.
- il faut une structure d'accueil en permanence à l'écoute des besoins du patient : possibilité de joindre un médecin du centre à tout moment et d'accueillir le patient au moindre incident.

Par ailleurs, la collaboration entre les médecins du centre et le médecin traitant doit être la meilleure possible, ce qui sous-entend une bonne communication et l'adhésion du médecin généraliste à ce type de traitement.

CONCLUSION

La chimiothérapie ambulatoire en infusion continue à l'aide d'un infuseur représente donc une technique fiable et d'utilisation simple.

L'excellente tolérance du traitement permet au patient un confort de vie acceptable et le traitement ambulatoire supprime des hospitalisations coupant le malade de son environnement habituel.

Une collaboration étroite entre les différents intervenants médicaux, et une structure d'accueil facilement accessible sont néanmoins indispensables pour ces patients souvent inquiets et démunis face à la maladie.

Cette technique a également un grand intérêt sur le plan économique puisqu'elle réduit pratiquement de moitié le coût global du traitement chimiothérapique.

ANNEXE

Codification des effets toxiques aigus et subaigus de la chimiothérapie (OMS,NCI, EORTC, 1990)

Courbes biologiques

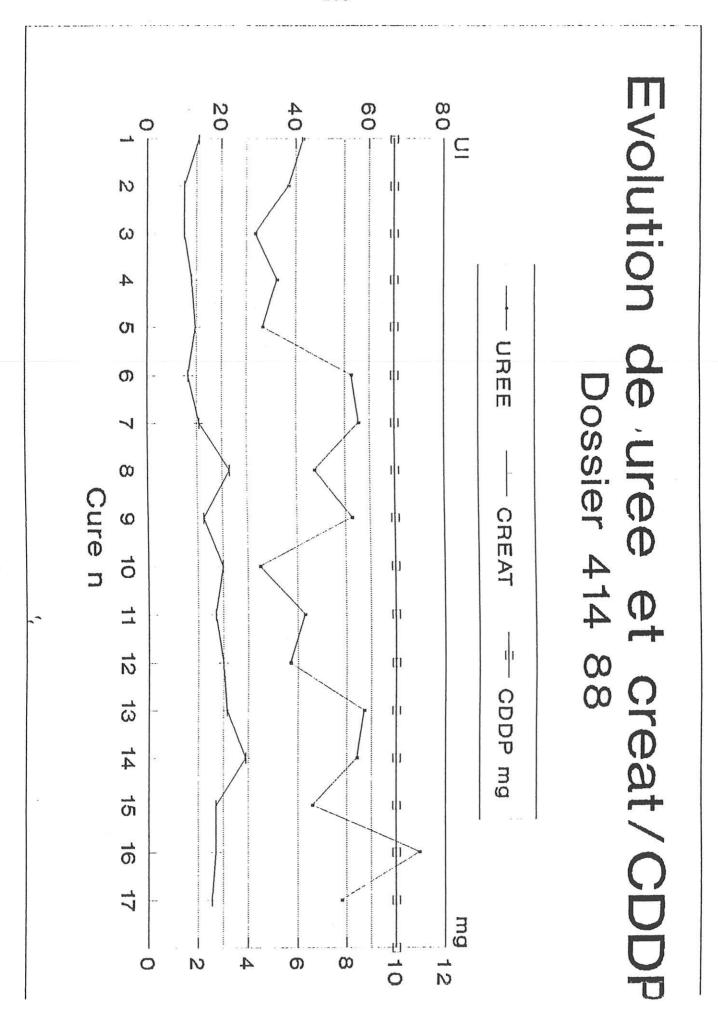
Codification des effets toxiques aigus et subaigus de la chimiothérapie (OMS, NCI, EORTC, 1990)

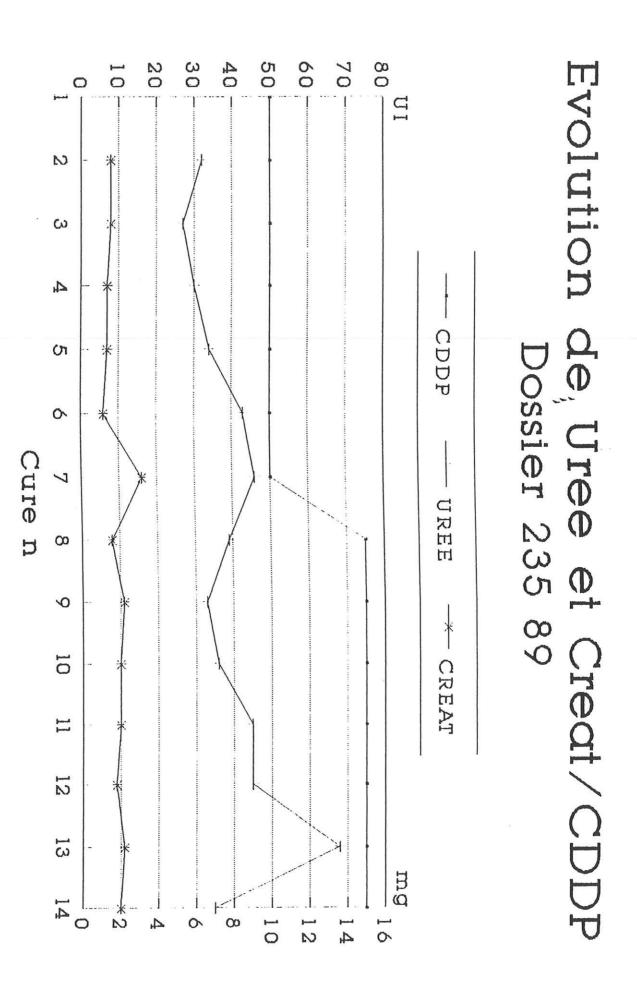
Toxicité	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Hématologique	3				
Leucocytes (x 1000/mm ³)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Granulocytes (x 1000/mm ³)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (x 1000/mm ³) Hémoglobine	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
(g/100 ml)	> 11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
(mmol/l)	> 6,8	5,6-6,7	4,9-5,8	4,0-4,9	< 4,0
Hémorragie (unités transfus.)	absence	minime pétéchies(0)	modérée (1-2)	importante (3-4)	grave (> 4)
Digestive				·	
Nausées	absence	alimentation possible	ingestion réduite	aphagie	-
Vomissements épisodes/24 h	0	1	2-5	6-10	>10
Diarrhée					
selles/24 h (durée)	absence	2-3 (< 2 j)	4-6 (> 2 j)	7-9 (incontinence)	≥ 10 (déshydratation hémorragie)
Stomatite	absence	érythème (gêne)	ulcération + douleur	dysphagie (solides)	mastication impossible
Oesophagite (alimentation)	absence	gêne (solide)	dysphagie (semi-solide)	douleur intense (liquide)	transit impossible
Hépatique					
Bilirubine (xN)	_	< 1,5	1,6-2,5	2,6-5	> 5
Transaminases (xN)	< 1,25	1,26-2,5	2,6-5	5,1-10	> 10
Phosphatases alcalines (xN)	< 1,25	1,26-2,5	2,6-5	5,1-10	>10

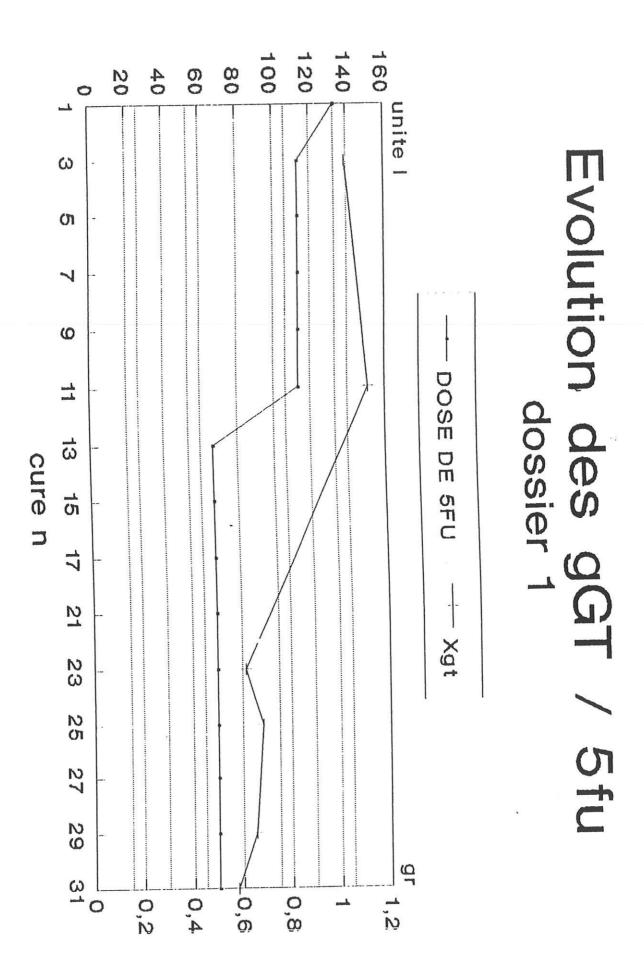
Critères de toxicité

Toxicité	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Urinaire					
Cystite	abence	dysurie	douleur	hématurie + douleur	ulcération ou nécrose
Rénale				+ douleur	ou necrose
Urée sanguine/ Créatinine (xN)	1,25	1,26-2,5	2,6-5	5,1-10	> 10
Protéinurie (g/l)	_	< 3	3,1-10	> 10	syndrome néphrotique
Hématurie		microsopique	clinique modérée	massive + caillots	anurie obstructive
Cardiaque					
Rythme	inchangé	tachycardie sinusale (>110)	extrasystoles unifocales	arythmie	fibrillation ventriculaire
Fonction (baisse FEV)	inchangée	asymptom. (< 20 %)	asymptom. (≥ 20 %)	dysfonction réversible	asystolie
Ischémie	absence	ECG non spécifique	ECG + asymptom.	angor transitoire	infarctus
Péricardite	absence	épanchement asymptom.	signes de péricardite	adiastolie (ponction)	tamponade (chirurgie)
Pulmonaire					
Signes cliniques	absence	modérés (radio +)	dyspnée d'effort	dyspnée de repos	insuffisance majeure
Cutanée					
Peau	inchangée	érythème maculo- papulaire	desquamation vésicules prurit	exosérose ulcérations	dermatite exfoliative nécrose
Système pileux	inchangé	chute de cheveux	alopécie modérée par plaques	alopécie complète (réversible)	alopécie irréversible

Toxicité	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Neurologique					
Sensitive	absence	paresthésies mineures hyporéflexie	paresthésies modérées + gêne fonction.	troubles sévères	_
Motrice	absence	hypotonie légère	baisse de la force motrice	déficit sévère	paralysie
Corticale	vigile	apathie transitoire	somnolence < 50 % jour ou agitation	somnolence > 50 % jour confusion	coma
Cérebelleuse	absence	incoordination légère	tremor dysmétrie	ataxie	nécrose
Cochléaire	absence	hypoacousie légère ± vertiges	hypoacousie modérée + vertiges	hypoacousie importante	surdité
Dysgueusie	absence	minime	modérée	gênant l'alimentation	agueusie
Constipation	absence	légère < 3 j	modérée > 3 j	météorisme subocclusion	ileus > 96 h
Douleur	absence	légère	modérée	sévère	intolérable
Autres toxicités					
Fièvre •	absence	< 38 ° C	38°-40 ° C	> 40 ° C	> 40 ° (>24h) + hypotension
Allergie	absence	oedème	bronchospasme transitoire	bronchospasme (réanimation)	choc ana- phylactique
Hypotension	absence	transitoire (orthostatique)	modérée (vasopresseurs)	importante (< 48 h)	grave (> 48 h)
Infection	aucune	mineure	modérée	majeure	choc infectieux
Locale (point d'injection)	absence	douleur	douleur + inflammation ou phlébite	ulcération	nécrose (chirurgie)







REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSFIELD F.; KLOTZ J.; NEALON T.; RAMEZ G.; MINTON J.; HILL G.; WILSON W.; DAVIS H.; and CORNELL G.

A phase 3 study comparing the clinical utility of four regimens of 5 - fluorouracil, a preliminary report.

Cancer. 1977; 39: 34-40.

2 . BARLOGIE B.; SMITH L.; ALEXANIAN R.

Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents.

N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1353-6.

3 . BEDIKIAN A.Y.; STAAB R.; LIVINGSTON R. et al.

Chemotherapy for colorectal cancer with 5-Fluorouracil,

Cyclophosphamide, and CCNU: comparison of oral and continuous IV administration of 5-Fluorouracil.

Cancer Treat. Rep. 1978; 62: 1603-5.

4 . BENEDETTO P.; BOGOS M.; MORILLO G.; SFAKIANAKIS G.

Chronic continous infusion of 5-Fluorouracil infusion. Toxicity, pharmacokinetics and cell synchronization.

Cancer 1980, 46: 445-62.

5 . BENHAMED M.; CARDE P.; LAPLANCHE A.; RENAUX J.; ROUESSE J.; SPIELMANN M.; SANCHO-GARNIER H.

Chimiotherapie en perfusion continue ambulatoire par pompe portable : essai de fiabilité.

Bull. Cancer (Paris), 1985, 72: 30-6.

6. BERN M.; ANDERSON N.; LOKICH J.; MOORE C.; COCO F.

Continuous venous infusion (CVI) 5 fluorouracil (5FU) and acute coronary ischemia (ACI) : clinical incidence and associations.

Program/Proceeding of the American Society of Clinical Oncology.

volume 11, March 1992 numéro 357

7. BOTTINO J.; MC CREDIE K.; HO D. et al.

Continous intravenous arabinosyl cytosine infusions delivered by a new portable infusion system.

Cancer. 1979; 43: 2197 - 201.

8 . BYFIELD J.E ; PARONE R. ; MENDELSOHN J. ; et al.

Infusional 5-Fluorouracil (5-Fu): Molecular and clinical scheduling implications.

Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1977; 18:74.

9. BYFIELD J.E; SHARP T.R.; FRANKEL S.S.; TANG S.G.; and CALLIPARI F.B.

Phase 1 and 2 trial of five-day infused 5-Fluorouracil and radiation in advanced cancer of the head and neck.

J. Clin Oncol. 1984; 2:406-13.

10 . CARLSON R.W. ; SIKIC B.I.

Continuous infusion or bolus injection in cancer chemotherapy.

Ann. Inter. Med. 1983; 99: 823-33.

11 . CABALLERO G.A ; AUSMAN R.K. ; and QUEBBEMAN E.J.

Long-term, ambulatory, continous IV infusion of 5-FU for the treatment of advanced adenocarcinomas.

Cancer Treat. Rep. 1985; 69: 13-5.

12 . CANTRELL J.; HART R.; TAYLOR R.; and HARVEY J.

A phase 2 trial of continous infusion (CI) 5-FU and weekly low dose Cisplatin (DDP) in colorectal carcinoma.

ASCO, 1986, abstr. 326.

13 . CHAWLA S.P.; BENJAMIN R.S.; HORTOBAGYI G.N.; AJANI J.A. and BODEY G.P.

Decreased cardiotoxicity of 96-hr continous infusion Adriamycin compared with Epirubicin.

ASCO, 1986, abstr. 172.

14 . CHLEBOWSKI R.T.; PAROLY W.S.; PUGH R.P.; et al.

Adriamycin given as a weekly schedule without a loading course: clinically effective with reduced incidence of carditoxicity.

Cancer Treat. Rep. 1980; 64: 47-51.

15 . COOPER K.R.; and HONG W.K.

Prospective study of the pulmonary toxicity of continously infused Bleomycin.

Cancer Treat. Rep. 1981; 65: 419-25.

16 . DE CONTI RC. ; TOFTNESS BR. ; LANGE RC. ; CREASY WA.

Clinical and pharmacological studies with cis-dichlorodiammineplatimium.

Cancer Res 1973; 33:1310-1315.

17 . DE FORNI M.; BUGAT R.; SORBETTE F.; DELAY M.;

BACHAUD JM.; CHEVREAU C.

Cardiotoxicité du 5 fluorouracile perfusion intraveineuse continue : étude clinique, prévention, physiopathologie.

A propos d'une série de 13 cas.

Bull Cancer (1990) 77, 429-438.

18 . DREWINKO B.; NOVAK J.K.; and BARRANCO S.C.

The reponse of human lymphoma cells in-vitro to Bleomycin and 1.3-bis (2-Chloretyl)-1-nitrosourea.

Cancer Res. 1972; 32: 1206-8.

19 . EICHOLTZ-WIRTH H.

Dependance of the cytotatic effect of adriamycin on drug concentration and exposure time in vitro.

Brit. J. Cancer. 1980; 41: 886-91.

20 . ELLISIB R.R.; CAREY R.W.; HOLLAND J.F.

Continous infusions of arabinosyl cytosine in patients with neoplastic disease.

Clin. Pharmacol. Ther. 1967; 8: 800-9.

21 . FAINTUCH J.S.; SHEPARD K.V.; GAYNOR E.; O'LAUGHLIN K.; BESHORNER J.; and LEVIN B.

Continous infusion 5-FU - A dose escalating schedule.

ASCO, 1986, abstr. 363.

22 . FREI III E.; GARNICK M.B.; ENSMINGER W.D.; ISRAEL M.; STEELE G.D.; KAPLAN W.D.; and COME S.E.

Biochemical pharmacology in medical oncology.

Cancer Treat. Rep. 1981; 65: 21-6.

23 . FRAILE R.J.; BAKER H.; BUROKER T.R.; HORWITZ J.; and VAITKEVICIUS V.K.

Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil administered orally, by rapid intravenous and by slow infusion.

Cancer Res. 1980; 40: 2223-8.

24 . GILBY E.D

A comparison of Vindesine administration by bolus injection and by 24-hour infusion.

Cancer Treat. Rev. 1980; 7:47 - 51.

25. HOLLISTER D.; SILVER R.T.; GORDON B.; and COLEMAN M. Continous infusion Vincristine and Bleomycin with high dose Methotrexate for resistant non-Hodgkin's Lymphomas.

Cancer. 1982; 50: 1690-4

26 . HOPKINS J.O. ; JACKSON D.V. JR ; DOUGLAS R.W.

Vincristine by continous infusion in refractory breast cancer: A phase 2 study.

Am. J. Clin. Oncol. 1983; 6: 529-32.

27 . HUBERMAN M.; LOKICH J.; GREENE R.; PAUL S.; PHILLIPS D.; SONNEBORN H.; and ZIPOLI T.

Vinblastin plus Cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: lack of advantage for Vinblastin infusion schedule.

Cancer Treat. Rep. 1986; 70: 287-8.

28 . JACOBS C.; BERTINO J.R.; GOFFINET D.R.; FEE W.E.; and GOODE R.L.

Twenty-four hour infusion of Cisplatinum in head and neck cancer. Cancer. 1978; 42: 2135-40.

29 . KAVANAGH J.J.; WHARTON J.T.; and RUTLEDGE F., N.

Continuous-infusion Vinblastine for treatment of refractory epithelial carcinoma of the ovary: A phase 2 trial.

Cancer Treat. Rep. 1984; 68: 1417-8.

30 . KISH J.A.; WEAWER A.; CUMMINGS G.; and AL-SARRAF M.

Cisplatin and 5-Fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck.

Cancer. 1984; 53: 4819-24.

31 . KISH J.A.; ENSLEY J.F.; JACOBS J.; WEAVER A.; CUMMINGS G. AL-SARRAF M.

A randomized trial of Cisplatin (CACP) + 5-Fluorouracil (5 FU) infusion and CACP + 5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

Cancer. 1985; 56: 2740-4.

32. KRAKOFF I.H.; CVITKOVIC E.; CURRIE V.; YEH S.; LAMONTE C. Clinical pharmacologic, and therapeutic studies of Bleomycin given by continous infusion.

Cancer. 1977; 40: 2027-37.

33 . LEGHA S.S.; BENJAMIN R.S.; MACKAY B.; et al.

Adriamycin therapy by continous intravenous infusion in patients with metastatic breast cancer.

Cancer. 1982; 49: 1762-6

34 . LEGHA S.S.; BENJAMIN R.S.; MACKAY B.; et al.

Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continous intravenous infusion.

Ann. Int. Med. 1982; 96: 133-9.

35 . LEMON H.M.

Reduction of 5-fluorouracil toxicity in man with retention of anticancer effects by prolonged intravenous administration in 5% dextrose.

Cancer Chermother. Rep. 1960; 8: 97-01.

36 . LEONG L.; DOROSHOW J.; MULTHAUF P.; GOLBERG D.;

AKMNAN S.; BLAYNEY D.; CARR B.; and MARGOLIN K.

Phase 1-2 trial of continous infusion Cytarabine (Ara-C) and bolus Cis-Platin (CDDP) in advanced colorectoral cancer.

Cancer Res. 1983; 43: 1405-8.

37 . LOKICH J.J.; BOTHE A.; FINE N.; et al.

Phase 1 study of protacted venous infusion of 5-fluorouracil.

Cancer 1981; 48: 2565-8.

38 . LOKICH J.J.; BOTHE A.; YANES L.; MOORE C.

The delivery of cancer chemotherapy by constant venous infusion. cancer. 1982; 2731-5.

39 . LOKICH J.J.; BOTHE A.; YANES L.; MOORE C.

Continous infusion chemotherapy with an ambulatory pump.

Proceedings, 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, Autria, August, 1983.

40 . LOKICH J.J.; FINE N.; PERRI J.; BOTHE A.

Protracted ambulatory venous infusion of 5-fluorouracil.

Am. J. Clin. Oncol. 1983; 6: 103-7.

41 . LOKICH J.J.; CURT G.

A phase 1 study of continous infusion low-dose Methotrexate administration.

Cancer. 1985; 56: 2391-4.

42 . LOKICH J.J.; PERRI J.; BOTHE A.; ZIPOLI T.E.; PHILLIPS D.; SONNEBORN H.; PAUL S.; GREEN R.

Cancer chemotherapy via ambulatory infusion pump.

Am. J. Clin. Onol. 1983; 6: 355-63

43 . LOKICH J.J; PHILIPS D; GREEN R; PAUL S; SONNEBORN H; ZIPOLI T.E; and CURT G.

5-Fluorouracil and Methotrexate administered simultaneously as a continous infusion. A phase 1 study.

Cancer. 1985: 56: 2395-8

44 . LOKICH J.J ; GILLINGS D ; GULLO J ; KIRSHNER J ; AHLGREN J.

Bolus versus infusion 5-Fluorouracil (5FU): a randomized clinical trial in advanced measurable colorectal cancer.

ASCO, 1986, abstr. 322

45 . LOKICH J.J; ZIPOLI T.E; MOORE C; SONNEBORN H; PAUL S; GREEN R.

Doxorubicin/Vinblastine and Doxorubicin/Cyclophosphamide combination chemotherapy by continous infusion.

Cancer . 1986 ; 58 : 1 020-3

46 . MACMILLAN W.E; WALBERG W.H; ans WELLING P.C.

Pharmacokinetics of fluorouracil in human.

Cancer Res. 1978; 38: 3 479-82.

47 . MENDELSOHN M.L

The growth fraction: a new concept applied to tumours.

Science.1960: 132: 1496.

48 . PLASSE T.; OHNUMA T.; BRUCKNER H.; CHAMBERLAIN K.; MASS T.; HOLLAND J.F.

Portable infusion pumps in ambulatory cancer chemotherapy. Cancer. 1982; 50: 27-31.

49 . POPKIN J.D ; BROMER R.G. ; VAUGHAN C.W.

Continuous Vindesine Infusion in advanced head and neck cancer.

Am. J. Clin. oncol. 1983; 6:301-4.

50 . POSNER M.R.; BELLIVEAU J.R.; WEITBERG A.B.; WIEMANN M.C.; CUMMINGS F.J.; SABBATH K.D.; WITTELS E.G.; MURRAY C.; CALABRESI P.

Continuous infusion Cilplatinum (CP) + bolus 5-Fluorouracil (F) for colorectal carcinoma.

ASCO, 1986, abstr. 351.

51 . RICH T.A.; LOKICH J.J.; CHAFFEY J.T.

A pilot study of protracted venous infusion of 5-Fluorouracil and concomitant radiation therapy.

J.Clin. Oncol. 1985; 3: 402-6.

52 . ROONEY M.; KISH J.; JACOBS J.; KINZIE J.; WEAVER A.; CRISSMAN J.; AL - SARRAF M.

Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120- hour 5-FU infusion and cisplatin.

Cancer. 1985; 55: 1 123-8.

53 . ROSENTHAL C.J; HIDALGO G.; CHOI K.; AZIZ H.; and ROTMAN M.

Cis Platin (P) by continuous infusion (C.I) with concommitant radiation therapy (RT) effective in the treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the oesophagus.

ASCO, 1986, abstr. 336.

54 . SALEM R.; KHALYL M.; JABBOURY K.; and HASHIMI L. Cis-Diamminedichloroplatinum (II) by 5-day continuous infusion.

Cancer. 1984; 53: 837-40.

Cancer. 1975; 36: 123-8.

A new dose schedule with minimal toxicity.

55 . SEIFERT P.; BAKER L.H.; REED M.L.; VAITKEVICIUS V.K. Comparison of continously infused 5-Fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma.

56 . SIDGESTAD CP. ; GARDINA DJ. ; PETERS LJ. ; STUTESMAN J.

Cell cycle phase preferential killing of fibrosarcoma tumor cells by cis-dichlorodiammineplatinium or Adriamycin (Abstr)

Proc Am Assoc Cancer Res 1979; 20:178.

57 . SIKIC B.I.; COLLINS J.M.; MIMNAUGH E.G.; GRAHAM T.E.

Improved theapeutic index of Bleomycin when administred by continuous infusion in mice.

Cancer Treat. Rep. 1978; 62: 2 011-7.

58 . SISCHY B.

The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum.

Int. J. Radiat. Oncol. Phys. 1985; 11:1 587-93

59 . SKIPPER H.E.

The cell cycle and chemotherapy of cancer.

M. Drekker Edit.

NEW YORK 1971, 358-87.

60 . STEPHENS T.C.; STEEL G.G.

Regeneration of tumors after cytotoxic treatment.

In, Radiation biology in cancer research, Meyn and Withers. NEW YORK, Raven Press, 1980; 385.

- 61 . Symposium on cellular resistance to anticancer drugs. Cancer Treat. Rep. 1983; 65: 855-932.
- 62 . TANNIR N.; YAP H.Y.; HORTOBAGYI G.H.; HUG V.; BUZDAR A.U.; and BLUMENSCHEIN G.R.

Sequential continuous infusion with Doxorubicin and Vinblastine: An effective chemotherapy combination for patients with advanced breast cancer previously treated with Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-FU, Vincristine, and Prednisone.

Cancer Treat. Rep. 1984; 68: 1 039-41.

63 . TANNOCK I.

Cell kinetics and chemotherapy. A critical review. Cancer Treat. Rep. 1978; 62:1 117-33.

× I

64 . TAPAZOGLOU E.; KISH J.; ENSLEY J.; and AL - SARRAF M. The activity of a single-agent 5-Fluorouracil infusion in advanced and recurrent head and neck cancer.

Cancer. 1986; 57: 1 105-9.

65 . TAYLOR S.G.; BONOMI P.D.; KIEL K.D.; DOOLAS A.; FABER L.P. ECONOMOU S.G.; SHOWELL J.L.; ROSSOF A.H.; KRAMER T.S.; MURTHY A.K.

Failure of simultaneous Cisplatin/5-FU infusion chemotherapy and radiation to improve control of esophageal cancer.

ASCO, 1986, abstr. 342.

66 . TUBIANA M. ; MALAISE E.P.

Cinétique de prolifération cellulaire des tumeurs et traitement des cancers. Path et Biol. 1973 ; 21 : 647-64.

67 . TUBIANA M; ; CHAUVEL P. ; RENAUD A. ; et MALAISE E.P.

Vitesse de croissance et histoire naturelle du cancer du sein.

Bull. cancer (PARIS). 1975; 62: 3 421-56.

68. TUBIANA M.

Cinétique cellulaire et cancer.

Bull. cancer (PARIS). 1978; 65: 407-15.

69 . TUBIANA M.

Cinétique de prolifération cellulaire des tumeurs signification de la période pré-clinique.

Rev. Prat. (Paris). 1980; 30: 173-186.

70 . TUBIANA M.

Chronologie d'administration des médicaments cytotoxiques et associations chimiothérapie-radiothérapie.

Bull. Cancer (Paris). 1984; 71: 301-12.

71 . VALERIOTE F.; VAN PUTTEN L.

Proliferation-dependent cytotoxicity of anticancer agents : A review.

Cancer Res. 1975; 35: 2619-30.

72 . VOGELZANG N.J.

Continous infusion chemotherapy: a critical review.

J. Clin. Oncol. 1984; 2:1289 - 304.

73 . WADE J.L.; HERBST S.; GREENBURG A.

Prolonged venous infusion (Prolonged venous infusion (PVI) of 5-Fluorouracil (5-FU) for metastatic colon cancer.

ASCO, 1986, abstr. 341.

74. WEAVER A.; FLEMING S.; ENSLEY J.; KISH J.A.; JACOBS J.; KINZIE J.; CRISSMAN J.; AL-SARRAF M.

Superior clinical response and survival rates with initial bolus of Cisplatin and 120 hour infusion of 5-Fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer.

Am. J. Surg. 1984; 148: 525-29.

75 . WEIDEN P.L.; EINSTEIN A.B.; and RUDOLPH R.H.

Cisplatin bolus and 5-FU infusion chemotherapy for non-small cell lung cancer.

Cancer Treat. Rep. 1985; 69: 1256-5.

76 . WINTER M.E

Basic clinicals pharmacokinetics.

Spokane, Washington: Applied Therapeutics Inc.: 1980.

77 . YAP H.Y.; BLUMENSCHEIN G.R.; HORTOBAGYI G.; TASHIMA C.; LOO T. L.

Continuous 5-day infusion of vinblastine (VLB) in the treatment of refractory breast cancer.

Proc. Am. Assoc. Cancer. Res. ASCO 1979; 20: 334.

78 . YAP H.Y.; BLUMENSCHEIN G.R.; KEATING M.J.; HORTOBAGYI G.N.; TASHIMA C.K.; and LOO T. L.

Vinblastine given as a continous 5-day infusion in the treatment of refractory advanced breast cancer.

Cancer Treat. Rep. 1980; 64: 279-83.

79 . YAP H.Y. ; VALDIVIESO M. ; BLUMENSCHEIN G.R. ; HORTOBAGYI G.N. ; BEDIKIAN A.

A phase 1-2 study of continous 5-day infusion Mitomycin-C. Am. J. Clin. Oncol. 1983; 6:109-12.

BIBLIOGRAPHIE

P. Cappelaere, J. Chauvergne, J.P. Armand
et les oncologues médicaux des centres de Lutte contre le Cancer
Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse
édition Springler-Verlag

TABLE DES MATIERES

PLAN DE LA THESEp 6
INTRODUCTIONp 11
CHAPITRE I : BASES PHARMACOLOGIQUESp 14 ET PHYSIOLOGIQUES
I . INTRODUCTIONp 15
II . CINETIQUE CELLULAIREp 16
A. Le cycle cellulaire
III . PRINCIPES DE LA CHIMIOTHERAPIEp 26
A. Principes
IV . CLASSIFICATION DES PRODUITSp 35 CHIMIOTHERAPIQUES
A. Substances agissant par interférence
B. Substances agissant par interférence
C. Substances agissant sur la mitosep 38 (agents anti-fusoriaux)

CHAPITRE II : CHIMIOTHERAPIE EN INFUSIONp 41 CONTINUE
I . PRINCIPEp 42
II . VOIES ET MATERIELp 46
A. Voies
I . PRODUITS UTILISESp 63
Doxorubicine
II . STABILITE DES PRODUITSp 74 FAISABILITE

CHAPITRE IV : BILAN DE TROIS ANNEES DEp 77
CHIMIOTHERAPIE EN INFUSION CONTINUE AU
CENTRE JOSEPH BELOT
I . RECRUTEMENT DES PATIENTSp 78
CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS
A. Les maladesp 79
B. Les protocoles
C. Caractéristiques des traitementsp 84
II DEDOLII EMENT DE L'ETUDE
II . DEROULEMENT DE L'ETUDEp 85
III DEGLU MARG
III . RESULTATSp 88
A.Incidentsp 88
1. liés à la chambre implantable ou au cathéter
2. liés au systèmep 89
3. liés à l'infuseur
4. liés au médicament
- toxicité cutanée ou muqueusep 90
- toxicité digestive
- toxicité hématologiquep 91
- toxicité neurologique
- toxicité neurologique
- toxicité rénalep 91
- toxicité cardiaquep 92
- toxicité hépatiquep 93
B.Acceptabilitép 94
IV . COMMENTAIRESp 95
CONCLUSIONp 98
ANNEXEp 99
p > 2
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUESp 106
p 100
BIBLIOGRAPHIEp 123
p 123
TARIE DEC MATIEDEC
TABLE DES MATIERESp 124

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER No 17

LE PRÉSIDENT DE LA THÊSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

PINSON (Christine, épouse DAGARD). — Chimiothérapie en infusion continue. A propos de 88 patients et 3 380 journées de traitement. — 127 f.; ill.; tabl.; 30 cm. (Thèse: Méd.; Limoges; 1993).

RESUME:

Après un rappel physiologique et pharmacologique de la chimiothérapie, sont étudiés les principes et les bases technologiques de la chimiothérapie en infusion continue.

Ensuite sera dressé le bilan de trois années de chimiothérapie ambulatoire en infusion continue dans un centre de cancérologie d'une ville moyenne du centre de la France.

Les résultats en terme de toxicité et d'acceptabilité montrent une excellente tolérance et une bonne adhésion des patients avec un moindre coût économique.

MOTS CLES:

- Chimiothérapie ambulatoire.
- Infusion continue.
- Pompe portable.
- Cancer, chimiothérapie.

JURY : Président

Juges

- : Monsieur le Professeur OLIVIER.
- : Monsieur le Professeur DESCOTTES.

Monsieur le Professeur MERLE.

Monsieur le Professeur SAUTEREAU.

Monsieur le Professeur VALLEIX.