



**HAL**  
open science

**Prise en charge en hospitalisation à domicile des  
patients traités par BLINATUMOMAB  
(BLINCYTO®): exemple du parcours patient élaboré  
au sein de l'Hospitalisation A Domicile de  
l'Agglomération Nancéienne (HADAN)**

Clément Mariage

► **To cite this version:**

Clément Mariage. Prise en charge en hospitalisation à domicile des patients traités par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®): exemple du parcours patient élaboré au sein de l'Hospitalisation A Domicile de l'Agglomération Nancéienne (HADAN). Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298576

**HAL Id: hal-03298576**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298576>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THESE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Clément MARIAGE**

Le 25 novembre 2019

**Prise en charge en hospitalisation à domicile des patients traités par BLINATUMOMAB  
(BLINCYTO®) : exemple du parcours patient élaboré au sein de l'Hospitalisation A  
Domicile de l'Agglomération Nancéienne (HADAN).**

Membres du jury :

M. Pierre FEUGIER	Professeur	Président
M. Roland JAUSSAUD	Professeur	Juge
Mme Maud D'AVENI-PINEY	Maître de Conférences	Juge
Mme Sophie SIEGRIST	Professeur	Juge
Mme Cécile DI SANTOLO	Docteur En Médecine	Juge et Directrice de thèse



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**

Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER

*Deuxième cycle* : Pr Marie-Reine LOSSER

*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY

*SIDES* : Dr Julien BROSEUS

*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER

*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Dr Jacques JONAS

*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES* : Pr Mathias POUSSEL

*Relations internationales* : Pr Jacques HUBERT

*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT

*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –  
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –  
Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –  
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –  
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –  
Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –  
Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (*Immunologie*)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (*Génétiq*ue)**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Docteur Cyril PERRENOT

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-  
PAPADOPOULOS (1996) *Université de  
Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **REMERCIEMENTS**

### **À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY**

**Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Hématologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour votre confiance qui a permis la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère gratitude.

**À NOTRE MAITRE ET JUGE,**

**Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Médecine Interne

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

## **À NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Docteur Maud D'AVENI-PINEY**

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Hématologie

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

## **À NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Professeur Sophie SIEGRIST**

Professeur Associé de Médecine Générale

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

## **À NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Docteur Cécile DI SANTOLO**

Docteur en Médecine Générale

Je te remercie d'avoir accepté de diriger et d'encadrer ce travail de thèse. Merci pour ta confiance, pour ta disponibilité et pour tes précieux conseils. Je te suis reconnaissant de tout ce que tu m'as appris et de ce que tu continues à m'apprendre.

Sois assurée ici de toute ma gratitude et de ma plus sincère admiration.

**À ma famille,**

**À mes parents, Momo et Lolo,**

*Merci de m'avoir épaulé dans cette folle aventure que représentent les études de médecine. Merci pour votre amour, votre patience et pour tous vos sacrifices qui ont permis de m'emmener là où je suis aujourd'hui. Maintenant que la thèse est derrière nous, il est urgent de rattraper le temps perdu. Il faudra vous attendre à nous voir plus souvent. Je vous embrasse tendrement. Mam', merci pour ta relecture, qui a permis de corriger « deux ou trois » fautes, et reformuler « quelques » phrases. Heureusement qu'il y avait beaucoup de schémas !!*

**À la Wedding Family,**

*À Mon frangin Huhu, plus connu sous le nom du Ryan Gosling de Senones, depuis sa fameuse prestation scénique du 26 mai 2018 qui fit un tas d'émules. Tu es toujours là quand il faut, l'ours (parfois mal léché, n'est-ce pas les filles) sur lequel je m'appuie depuis la petite enfance. Ça y'est, j'ai enfin gravi ma montagne du Destin, et balancé l'anneau unique dans le feu sacré du Mordor. Mon Sam Gamegie le brave, c'est toi, celui qui m'a porté durant l'ascension, en compagnie de toute ta tribu qui est à l'image de toi, attachante, drôle et sincère. « Singes plus fort ensemble » !*

*À Jess, ma belle-sœur qui m'a tout de suite adopté comme petit frère. Merci de nous accueillir en toutes circonstances, et faire de ta maison un foyer où il fait bon de se retrouver.*

*Aux filles, Zaza et Nonoché. les deux petits soleils qui illuminent la famille. Attention, car Tonton arrive pour vous défier au Ping-Pong et la balle au prisonnier ; commencez vite à vous entraîner ! Et soyez sympa, laissez-moi assembler au moins quelques Lego avec vous.*

**À ma cousine Philou, et tout sa clique recomposée, ma filleule Isée, bébé Jack Jack, Arnaud « Lôndaio », Pierre et Zoé,**

*Merci de nous accueillir dans votre havre de Hédé, temple du bon pinard et de la bonne pitance ; l'occasion de décompresser et passer d'agréables moments en famille.*

**À tous mes cousins et cousines, que j'embrasse fort.**

*Il me tarde de vous retrouver maintenant que ces études sont derrière moi. Merci d'avoir fait tout ce chemin pour venir m'encourager.*

**À la famille Beauvair et Nosal, que j'embrasse également.**

**À ma belle-famille,**

**À Evelyne,**

*Merci de m'avoir accueilli comme un fils, et d'avoir été là quand il le fallait. Je vous embrasse.*

**À la « Duboyse Family »,**

*Zabeth et JM, merci de m'accueillir comme votre propre neveu, et de me faire toujours de la place à votre table, même en dernière minute. Et promis Duduche, la prochaine fois que tu sortiras une chopine de bière artisanale offerte par tes confrères allemands, je prendrai quelques précautions, et éviterai que la moitié du contenu ne se répande sur la table, sur les chaises, dans ton assiette, sur la grand-mère, et sur tes habits, au milieu de la sauce burger que tu auras malencontreusement fait tomber au sol et répandue jusqu'à la cuisine alors que tu cherchais à éponger mes conneries.*

**À Evelina,**

*que je considère comme ma grand-mère adoptive, même si elle a tendance à m'appeler un peu trop souvent le « gigolo ». Continuez à prendre soin de vous en réduisant votre consommation de Belin (ils ne sont pas bon pour le cœur).*

**À David, Nini, Crevette, Pépité, Boulette, et Nix,**

*David, continue à me faire découvrir un pan méconnu de la culture musicale et cinématographique : Michel Mouton, Steven Besson, Luc Spielberg, Arnold Van Damme, Jean Claude Schwarzenegger, autant de grands noms crédités aux génériques d'œuvres malheureusement introuvables dans le commerce, que j'espère un jour voir au cinéma ou en concert. Nini, laisse-moi te filer des coups de mains, que j'arrête de culpabiliser lorsque l'on vient parasiter vos week-ends en famille.*

*Marine, la prochaine fois, essaie d'éviter de prendre les ronds-points sur route mouillée en sens inverse à 90 le frein à main serré, les triples axels c'est en danse sur glace que cela se passe. Théo, soit sympa, ménage mon égo d'ancien sportif en mal d'entraînement, et monte les côtes au dernier pignon, histoire de me laisser une chance de te dépasser. Axel, pose cette fichue manette de PS4 et vient réciter ton anglais avec moi. Nix, mon tibia c'est pas un jouet !*



**À Alex, Jo, Marceau, et Capucine,**

*merci d'avoir fait le trajet pour m'encourager durant la soutenance. Et merci pour vos invitations à Baverans, et notamment ce fameux WE de la victoire de l'EDF à la CDM 2018, en compagnie de toute la marmaille du quartier venus encourager nos prix nobels en bleus !*

**À Nath, Daniel, Et Matthias,**

*vraiment sympa le périple bordelais à vos côtés (t'inquiète Dan, on la fera un jour cette fameuse cité du vin). Matthias, félicitations pour ta prestation endiablée au 18 ans de Marine ; la première d'une longue série, à n'en pas douter !*

**À Jed et Marie Claude,**

*je n'oublie pas les bons moments passés en famille, à Boudier City, capitale officieuse de la Côte d'Or. Jed, prends garde lorsque tu inviteras mon père à la chasse, c'est un bon chasseur qui peut parfois être mauvais ; quand il voit quelque chose... il tire.*

**À la Tata Titite,**

*merci pour tes brioches et pains maisons qui auront comblé ma boulimie d'avant soutenance.*

**Aux tontons d'Amérique, Francis et Paul,**

*je vais essayer de faire plus court que le discours de Francis au consul de France (gros succès sur Youtube et Facebook) mais cela risque d'être compliqué. Merci d'avoir guidé nos premiers pas au pays de l'oncle Sam : infiltration clandestine à l'ambassade, accolade « Royal », poésie haïtienne à Brooklyn (on a vite fait le tour), tournée de « Choucroute Merguez », spaghetti à la Baker ; bref, un périple hors des clous dont vous seuls avez le secret. Thank you for this moment.*

**À Max,**

*Merci de m'avoir inculqué un semblant de culture œnologique, et d'avoir transmis cette fibre à votre fille. Libre à nous de partager un peu plus de moments, tous ensemble.*

**À Elda et Lionel,**

*Merci pour ces moments passés en votre compagnie, je vais profiter de l'après thèse pour m'exercer au sabrage de champagne (je m'abstiendrai ce soir si je veux éviter de me couvrir de ridicule).*

**À mes amis,**

*À la meute nancéienne, ma seconde famille, fidèle au poste, toujours prête pour des moments de franche camaraderie. C'est à moi que revient l'honneur de clôturer le bal des thèses. On dit que les victoires sur le fil par but à la 91 ème sont toujours les meilleurs ; en soutenant sur le gong, je goûte à l'ivresse d'un sauvetage en L2 un soir de 38 ème journée, à l'image de notre merveilleuse ASNL qui renouvelle la prouesse tous les ans ; les « ultras » et « fanboys » ce soir, c'est vous, donc merci pour votre présence. Et maintenant, place aux trente pages de remerciements. Ne cherchez pas de hiérarchie, vous êtes classés par ordre alphabétique.*

**À Alexis,**

*notre sosie de Kurt Russel période années 80. Seul homme que je connaisse à cumuler les avantages du rail et du réseau électrique. Ajoute à cela notre amitié, et te voilà garni comme un fonctionnaire du gouvernement, l'immunité judiciaire en moins. Je vote Gass' !!*

**À Ambé,**

*la (...) Star du Groupe. Je vais m'arrêter là, sinon j'en ai pour 5 ans de purgatoire. Mais comme le dit le célèbre proverbe : « qui aime bien châtie bien ! ».*

**À Anna,**

*merci de faire souffler un petit vent frais d'Europe de l'Est de par tes origines Ukrainiennes.*

**À Benouze,**

*ce sacré « Youbert », merci pour ton oreille attentive, et ton soutien indéfectible en toutes circonstances. Et comment oublier notre périple viticole à la frontière Luxembourgeoise (eh oui ils font du pinard là-bas), et cette fameuse matinée d'été à Bouzey Beach qui faillit te voir noyer pendant que j'abrégeais avec la plus grande dignité, les souffrances d'un brochet (de 1 m 10 au moins) un tantinet énervé.*

**À Detam,**

*le Zac Efron de la CCEG qui manucure au One D, tu es à la chirurgie ce que Philippe Katerine est à la musique, un ovni qui dit merde aux apparences et ose stationner une Twingo (de 2010 !!) sur un parking de clinique d'orthopédie, avec l'aisance d'un candidat en plein salon de l'agriculture ! Un geste fort, mais pas aussi fort que les nombreuses fois où tu m'as ramassé à la petite cuillère. Quand le trublion sait se muer en ami infailible... Bravo Roger !*

**À Fleur,**

*le deuxième cas d'immaculé conception après la Vierge Marie, selon une théorie « Paycéiste ». Tu es un symbole de la réunification des peuples : la première iranienne mariée à un catholique de la branche « Manif pour tous », et passionnée d'un Juif Sépharade d'origine Algérienne qui chante depuis 1964 à quel point les filles de son pays sont jolies, « lai lai lai lai lai lai ! ». Bravo la Fleur !*

**À Gauthier,**

*Grand nom de la médecine qui, déjà en D1, révolutionnait la prévention du mélanome et mettait en faillite l'industrie de la crème solaire grâce à « la manœuvre de décubitus dorsal sous bungalow appliqué au sujet aviné », que la Société Française de Dermatologie a rebaptisé « manœuvre de El Fuego ».*

**À Jeancol,**

*reine de la pole et de la minauderie, toujours prête à prendre la défense de ses homologues féminines, surtout lorsque celles-ci sont sous l'emprise de l'alcool et participent au WEI de D1. Merci pour ces positions fortes. Et surtout, merci d'être là depuis des années, à nos côtés.*

**À Julie papuche,**

*Il a fallu le temps d'une ouverture de mariage, au son de Muse et de Johnny Halliday, pour transformer des années de confrontations viriles en amitié débordante de niaiseries, mais ô combien précieuse. Compte désormais sur mon aide pour mettre Romain à la douche plus d'une fois par semaine, même si pour ça, je dois le trainer de force jusqu'à un ranch reculé du Nord de l'Islande.*

**À la Fallope,**

*des années à te martyriser, et pourtant, toujours fidèle au poste, c'est la marque de fabrique des amitiés fortes (ou des amateurs de bondage, au choix). Merci d'avoir fait l'A/R Bordeaux Nancy pour assister à une présentation soporifique, et boire gratuitement : néant intellectuel et alcool, c'est un combo que tu as toujours apprécié.*

**À Nono, la présidente des fans club français de « The Lego Movie » et de Channing Tatum.**

*en souvenir de notre première rencontre devant une troupe de comique à l'humour fin et ravageur : « Adopte un Xav.com » le nom du show si mes souvenirs sont bons. « Tout était super génial ! ».*

**À PayCie,**

*la Princesse Cuir Mulet qui a réussi à m'éclipser à mon propre mariage. Ta légèreté et ton humour sont un régal. Et je n'oublie pas que, derrière le cinéphile « coq au vin », se cache un type au cœur tendre toujours là en cas de coup dur. Compte désormais sur moi pour m'opposer aux sceptiques qui réfutent ta théorie de la conception transcutanée.*

**À Pépé,**

*Notre « tortue géniale » du groupe. Tu remarqueras qu'une fois n'est pas coutume, tu es cité dans les remerciements d'une thèse. J'espère pouvoir croiser le chibre avec toi dans le concours de gourdin que tu présides depuis 1 an. Faute de rattraper ta chevelure, je vais essayer d'atteindre la moitié de ton tour de cuisse, en restant à deux milles coup de pédales de ton dossard.*

**À Schneid,**

*je ne sais pas comme tu fais pour suivre les deux agités du guidon dans leurs exploits sportifs, mais franchement, chapeau. Tes performances m'inspirent pour la suite, tout comme l'amitié qui nous unit depuis le début de nos études.*

**À Virg, la matronne de Paris, devenue Queen of Metz,**

*qui a transformé la rue du Terrage en un haut lieu de fête et de luxure très prisé des nancéiens. C'est toute l'avenue de Strasbourg qui pleure ton départ. Nous allons donc plier bagage sur Metz, nouvel eldorado des soirées chic et charcut'. J'apporterai dans mon sac une*

*montagne d'ordonnances de Coquelusedal et de Pivalone pour que l'adorable Margaiïlux garde les bronches saines et laisse ses parents faire leur grasse mat'.*

**À Xav, notre agité du quinoa,**

*Le John Rambo de l'écologie qui aime l'odeur du compost au petit matin. Grâce à toi, j'ai appris que la place d'un chewing-gum usagé n'est pas sur le bitume, et qu'un emballage de burger n'a rien à faire sur le par terre d'une aire d'autoroute. L'embryon de conscience écologique qui sommeille en moi te remercie.*

**Et bien entendu, aux mêmes de toute cette clique,** *qui je l'espère, seront aussi dégénérés que leur parents.*

**Je n'oublie pas la Team Vosges, déjà là bien avant le Big Bang,**

**À Taz Kain, Caillus et Raph,**

*les compères de Lapticque, merci d'avoir fait de ces années lycée un beau souvenir de jeunesse ; une époque insouciant, entre drague quotidienne, overdose de PlayStation et coup de sang de la Goyette. Grâce à Taz, j'ai appris qu'il était possible d'installer un caisson de 3000 Watts dans le coffre d'une 205 sans trouser le châssis. Les années passent, la vie fait son chemin, mais les amitiés restent. Je vous embrasse les mecs.*

**Place aux amis de la Pratt',**

**Aux filles Person et leurs familles,**

*Cécile, la Miche et .... Bijou (qui a enfin décidé de répondre à son téléphone après 30 appels en absence, c'est fou comme ça capte mal dans le bâtiment Louis Matthieu !). Un grand « coucoux » à la fratrie la plus attachante que je connaisse. Un vrai repère pour la Claire, et pour moi. Je vous embrasse. À la tante Marie Paule, désolé de vous avoir confondu avec Mme Waltraud à la noce de Bijou.*

**Aux Dindes et leurs moitiés,**

*Marine, Fanny, Laurence, Marthe, je suis obligé de faire un paragraphe commun puisque vous êtes indissociables depuis l'enfance et l'adolescence. Épouser la Claire, c'est épouser son histoire ... et sa basse-cour. Vos gloussements avinés m'accompagnent depuis 10 ans, ce qui n'est pas pour me déplaire, tant votre meute avicole est singulière, attachante et toujours*

*présente. Si je veux être sûr de louper un Escape Game à Paris, je n'ai qu'à vous laisser organiser les WE. Et je n'oublie pas Marion, intronisée volaille sur le tard. Tu fais partie du poulailler maintenant, reçois donc les mêmes compliments.*

**À Pauline « Trumpettiste », et son Jules Pucó,**

*En prenant possession du pré le soir de mon mariage, vous avez uni nos deux histoires. Je vous souhaite au moins le même destin qu'à Claire et moi.*

**À la fratrie Lefèvre et leurs moitiés,**

*Vous êtes précieux depuis l'enfance pour notre rouquine favorite, et je comprends à quel point. Merci de votre présence.*

**Aux collègues de l'HADAN,**

**À Cécile, qui m'a extrait du borbier néocastrien, pour me rapatrier en terre de Nancy,**  
*je te remercie pour la confiance que tu m'accordes depuis mes débuts. Grâce à tes nombreux enseignements, le métier n'a jamais été aussi captivant, j'ai appris ce qu'est, et doit être une HAD ; merci pour tes idées en pagailles qu'il est passionnant d'accompagner et de concrétiser. Et merci pour ton soutien sans faille durant ces 6 derniers mois de galérien ; sans ton aide, je n'aurais jamais pu tenir ces délais.*

**À Marine,**

*reçoit une deuxième ration de remerciements, toi qui a œuvré dans l'ombre pour ma venue à HADAN, et dont les nombreux travaux en hématologie ont plus que contribué à la rédaction de cette thèse. C'est un plaisir de partager ton bureau et pouvoir travailler à tes côtés. Et lorsque tu romps le silence de la pièce par un bâillement appuyé surgit des profondeurs, je me sens dans la peau d'un Han Solo qui mène une conversation avec son acolyte Chewbacca. Merci.*

**À toute la famille HADAN,**

*Merci de m'avoir accordé votre confiance dès le début de l'aventure. À vos côtés, je retrouve la joie d'aller au boulot, en chantant parfois (désolé pour la qualité de l'interprétation ou les morceaux choisis). Si vous êtes capables de supporter du George Michael fredonné dans un anglais douteux dès 8 h du mat', alors je rempile volontiers pour un bout de temps.*

**À mes compagnons HADAN joviciens,**

*je vous remercie pour vos efforts qui ont maintenu à flot la pouponnière jovicienne avant l'arrivée définitive de l'HADAN. Votre investissement sans faille et la passion que vous portez au métier sont de précieux atouts. Merci de m'avoir fait confiance dès le début pour vous accompagner dans cette folle aventure.*

**À Charly et Raphael,**

*Merci d'avoir aidé à me libérer du temps pour achever ce futur Goncourt 2020.*

**À l'ensemble des professionnels de santé qui ont permis l'accomplissement de ce travail,**

**Au Docteur Lauriane Clément-Filliatre,**

*Merci pour ton précieux temps de relecture. Tes conseils éclairés et tes explications m'ont permis de bien cerner les subtilités de la LAL, et percer le mystère de l'essai GRAALL 2014 dont la première vision de l'algorithme m'a fait froncer quelques sourcils.*

**Au Docteur Esther Marin,**

*Merci pour votre précieuse expertise, qui m'a permis d'éviter les pièges autour du BLINATUMOMAB et de ses subtilités pharmacologiques.*

**Enfin, last but not least, à ma Claire,**

*ma Pratt, ma Mouth, ma Loutre, (faut arrêter avec les noms d'animaux), celle qui me porte depuis 10 ans, peu importe les turbulences de la vie, sans jamais rompre. Une vraie fusée lancée à 100 à l'heure, qui va toujours de l'avant, et que je suivrais n'importe où. L'histoire d'une rencontre hésitante devenue complicité à toute épreuve. Ce travail, jamais je n'aurais pu le terminer sans ton soutien, ta patience et tes coups de pied au derrière. Tu as décidé de mettre ta vie entre parenthèse par amour, pour m'accompagner dans l'épilogue fastidieux de ces (trop) longues études. Merci du plus profond de mon cœur, ce cœur qui t'appartient, et qui déborde d'amour à ton égard. Désormais, à mon tour d'être le roc sur lequel tu pourras de reposer. Maintenant, il est temps de se consacrer au futur de la famille, et aménager un espace au bouledogue asthmatique qui nous trotte dans la tête depuis un bail. Singes plus fort ensemble Ma Mouth ! (encore ces foutus noms d'animaux).*

*PS : cela fait 2 discours à 0, tu as intérêt à mettre le paquet à nos noces de cuir.*

## SERMENT

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”



# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	27
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	28
<b>LISTES DES ABRÉVIATIONS</b> .....	29
<b>INTRODUCTION</b> .....	31
<b>I. LA LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE, UN CANCER RARE</b> .....	33
A. Définition .....	33
B. Épidémiologie .....	34
1. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) .....	35
2. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) .....	35
C. Physiopathologie .....	36
D. Sémiologie.....	39
E. Examens complémentaires .....	40
1. Hémogramme .....	41
2. Myélogramme .....	41
3. Autres examens .....	43
F. Classifications des Leucémies Aigues Lymphoblastiques.....	44
G. Évolution et pronostic .....	46
<b>II. TRAITEMENTS DE LA LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE</b> .....	47
A. La chimiothérapie.....	47
1. La chimiothérapie dite cytotoxique.....	47
2. La chimiothérapie dite ciblée : l'immunothérapie et la thérapie ciblée .....	48
B. La radiothérapie.....	49
C. La greffe de cellules souches hématopoïétiques .....	49
1. L'autogreffe.....	49
2. L'allogreffe.....	50
D. Stratégie thérapeutique .....	50
E. Les résultats .....	53

<b>III. LE BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)</b> .....	54
A. Action du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).....	54
B. Conditions de prescription, d'administration et de préparation du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).....	55
1. Forme .....	55
2. Prescription.....	56
3. Posologie .....	56
4. Préparation .....	57
5. Prémédication et les traitements additionnels .....	58
6. Adaptations du traitement .....	58
7. Mode d'administration .....	59
C. Place du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) dans la stratégie thérapeutique.....	60
D. Effets indésirables du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) .....	61
<b>IV. ÉTAT DES LIEUX DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX EN HAD</b> .....	65
A. Les Plans Cancers.....	65
1. Plan Cancer 2003-2007 .....	65
2. Plan Cancer 2009-2013 .....	65
3. Plan Cancer 2014-2019 .....	66
B. Réglementation et recommandations de bonnes pratiques .....	67
1. Critères ANAES de 2003 .....	67
2. Arrêté du 20 décembre 2004 : vers plus de sécurité des soins.....	69
3. HAS 2005 : l'HAD comme support incontournable.....	69
4. De 2005 aux recommandations HAS 2013 : le recours à l'HAD encore sous exploité.....	70
5. HAS 2015 : la place de l'HAD confortée .....	72
6. Le Projet Régional de Santé Grand Est 2018 – 2028 : vers une logique de parcours de santé.....	74
C. HAD .....	75
1. Définition - Historique .....	75
2. Organisation d'une chimiothérapie en HAD : règles générales.....	79
3. Réglementation en soins de cancérologie et circuit du médicament.....	81
4. Tarification .....	82
5. Activité de l'HAD en 2017 .....	83

D.	L'HADAN et ses partenaires .....	85
1.	Présentation de l'établissement .....	85
2.	Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine .....	87
3.	Le service d'Hématologie .....	90
4.	Origine des premiers parcours de chimiothérapie à l'HADAN .....	91
<b>V.</b>	<b>LE PARCOURS PATIENT BLINATUMOMAB EN HAD : DE LA THEORIE A LA PRATIQUE</b> .....	<b>92</b>
A.	Préalables à l'élaboration du parcours patient.....	92
B.	Parcours de surveillance d'un traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD .....	94
1.	Étape d'évaluation de la prise en charge .....	95
2.	Prescription de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).....	96
3.	Transfert en HAD.....	96
4.	Surveillance de l'administration du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) .....	97
5.	Circuit des déchets .....	98
6.	Protocole d'urgence.....	98
7.	Parcours modélisé .....	99
C.	Parcours d'administration et de surveillance de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD .....	101
1.	Dispensation et transport du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).....	101
2.	Administration et surveillance à domicile du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).. .....	102
3.	Circuit des déchets .....	102
4.	Parcours modélisé .....	103
D.	Surveillance de l'administration de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD : retour d'expérience.....	105
1.	Résumé de séjour des patients admis en HAD pour surveillance d'un traitement par BLINATUMOMAB.....	105
2.	Conclusions des retours d'expériences .....	108
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>109</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>111</b>

<b>ANNEXES</b> .....	118
ANNEXE 1 : Indice de Karnofsky (63).....	118
ANNEXE 2 : Feuille de surveillance de chimiothérapie à domicile par BLINCYTO® ...	119
ANNEXE 3 : Feuille de surveillance de chimiothérapie à domicile par BLINCYTO®/Test de l'écriture. ....	120
ANNEXE 4 : Note d'information destinée aux patients recevant un traitement par BLINCYTO dans le cadre d'une HAD au sein de l'HADAN .....	121
ANNEXE 5 : Note d'information destinée aux IDE.....	124

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Classification OMS 2016 des LA Lymphoblastiques et des LA de lignée ambiguë (15). .....	45
Tableau 2 : Dose recommandée de BLINATUMOMAB dans la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire .....	57
Tableau 3 : Liste des effets indésirables du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) (23).....	63
Tableau 4 : Grade OMS des effets indésirables (27). .....	64
Tableau 5 : Données ORFEE-HAD de l'activité de chimiothérapie à domicile en Grand Est (53). .....	85

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation des maladies hématopoïétiques responsables d'une « leucémie »..	34
Figure 2 : Schéma de l'hématopoïèse. ....	36
Figure 3 : Schéma de la lymphopoïèse.....	37
Figure 4 : Prélèvement de moelle osseuse au niveau des crêtes iliaques (10). ....	42
Figure 5 : Lymphoblastes médullaires. ....	42
Figure 6 : Blastes sanguins présentant de nombreux corps d'Auer (fagot) (12).....	43
Figure 7 : Stratégie thérapeutique de la LAL, basée sur l'essai thérapeutique GRAALL. ....	52
Figure 8 : Mécanisme d'action simplifié des anticorps anti monoclonaux, du blinatumomab, et des CAR-T (21). ....	54
Figure 9 : Définition de l'HAD (40) .....	78
Figure 10 : Taux de recours en HAD par territoire de santé (50) .....	83
Figure 11 : Secteur d'intervention de l'HADAN (55). ....	86
Figure 12 : Étapes préalables à l'organisation d'une activité de CAD dans un établissement de santé (58). ....	89
Figure 13 : Parcours patient : surveillance de l'administration de BLINATUMOMAB en HAD .....	100
Figure 14 : Parcours patient : surveillance et administration de BLINATUMOMAB en HAD .....	104

## **LISTES DES ABRÉVIATIONS**

ACSH : Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques  
ALD : Affection de Longue Durée  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé  
ARS : Agence Régionale de Santé  
CAD : Chimiothérapie À Domicile  
CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée  
COPIL : Comité de Pilotage  
CSH : Cellule Souche Hématopoïétique  
CSP : Code de Santé Publique  
DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux  
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins  
GHT : Groupe Homogène de Tarif  
HAD : Hospitalisation à Domicile  
HADAN : Hospitalisation À Domicile de l'Agglomération Nancéenne  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HDJ : Hôpital de Jour  
HLA : Human Leukocyte Antigen  
ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine  
IDE : Infirmière Diplômée d'État  
IDEC<sub>o</sub> : Infirmière Diplômée d'État Coordinatrice  
IDEL : Infirmière Diplômée d'État Libérale  
IK : Indice de Karnofsky  
INCa : Institut National de Cancérologie  
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique  
LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde  
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique  
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique  
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables  
MEDCo : Médecin Coordonnateur  
MPA : Mode de Prise en charge Associé  
MPP : Mode de Prise en charge Principal

MRD : Maladie Résiduelle

MT : Médecin Traitant

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Ph : Chromosome Philadelphie

PRS : Projet Régional de Santé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

T2A : Tarification à l'activité

TDM : Tomodensitométrie

SAU : Services d'Accueil des Urgences

SNC : Système Nerveux Central

UCPC : Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies



## INTRODUCTION

Depuis une trentaine d'années, l'incidence des cancers en France ne cesse d'augmenter, en particulier pour les cancers du sein, du colon, mais également les hémopathies. En parallèle, la médecine et les thérapeutiques progressent. La survie globale des patients s'améliore et les pathologies cancéreuses, jadis maladie aiguë, deviennent pour certaines des maladies chroniques. Parmi les évolutions thérapeutiques, les immunothérapies et les thérapies ciblées viennent étoffer l'arsenal thérapeutique aux côtés des chimiothérapies classiques. Ces traitements peuvent s'administrer par voie intraveineuse, sous-cutanée et même per os.

Ces innovations pharmacologiques transforment la prise en charge des patients et bousculent également les professionnels de santé et les organisations actuelles : saturation des hôpitaux de jour, engorgement des services d'urgence, manque de formation des professionnels de premier recours... . En marge de ces constats, et face aux besoins exprimés des patients, l'administration et la surveillance des traitements anticancéreux à domicile deviennent une voie à privilégier.

Dans cette optique, les tutelles ont élaboré des mesures qui encouragent la chimiothérapie à domicile au sein d'établissements d'Hospitalisation À Domicile (HAD). Ces mesures visent à soulager les plateaux techniques hospitaliers, et améliorer la qualité de vie des patients en réduisant le recours systématique à l'hôpital. En parallèle, elles veillent à garantir une qualité et une sécurité des soins identiques à l'hospitalisation classique.

Malgré ces nouvelles dispositions, le recours à l'HAD demeure insuffisant. Cette carence est l'une des priorités des instances sanitaires qui souhaitent accélérer le développement de la chimiothérapie injectable en HAD.

En Lorraine, le service d'hématologie du CHRU de Nancy, conscient depuis plusieurs années de ces problématiques, travaille en collaboration étroite avec l'établissement d'Hospitalisation À Domicile de l'Agglomération Nancéenne (HADAN) à l'élaboration de parcours de soins permettant de prendre en charge en HAD des patients atteints d'hémopathies malignes et qui reçoivent une chimiothérapie. De ce partenariat, est née l'externalisation du BORTEZOMIB (VELCADE®) et de l'AZACITIDINE (VIDAZA®) chez les patients respectivement atteints de myélome multiple et de syndrome myélodysplasique.

Fort du succès de la démarche, les médecins des services d'hématologie et de l'HAD se sont interrogés sur les possibilités de surveillance et d'administration d'un autre traitement anticancéreux injectable : le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).

Cette réflexion entre hématologues et médecins de l'HAD fut le point de départ d'un projet de création d'un parcours de soins permettant la surveillance et l'administration du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

Ces travaux sont l'objet de cette thèse qui décrit l'ensemble du processus ayant mené à ce parcours patient.

Dans un premier temps, nous aborderons les grandes lignes de la leucémie aiguë lymphoblastique et de son traitement. Puis, nous reviendrons sur les caractéristiques du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®), et notamment ses indications, sa pharmacodynamique, ses conditions d'administration, ses effets indésirables et sa place dans la stratégie de traitement des LAL. Nous dresserons ensuite un état des lieux des traitements anticancéreux en HAD en passant en revue les recommandations de bonnes pratiques, ainsi que le fonctionnement des HAD françaises, et plus particulièrement l'HADAN.

Puis, nous aborderons le parcours patient BLINATUMOMAB en HAD. Nous détaillerons les grandes étapes de l'élaboration du parcours à l'HADAN.

Nous verrons que ce dernier a été décliné en deux circuits :

- un circuit dédié exclusivement à la surveillance de la chimiothérapie en HAD,
- et un autre circuit dédié à l'administration de la molécule injectable et à la surveillance en HAD.

Pour terminer, nous ferons un retour des patients ayant bénéficié de la surveillance du BLINATUMOMAB à l'HADAN.

# I. LA LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE, UN CANCER RARE

## A. Définition

De nos jours, la leucémie aiguë n'est plus considérée comme une maladie unique. Elle désigne un groupe d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloquées à un stade précoce de leur différenciation. Ces précurseurs sont appelés blastes (1).

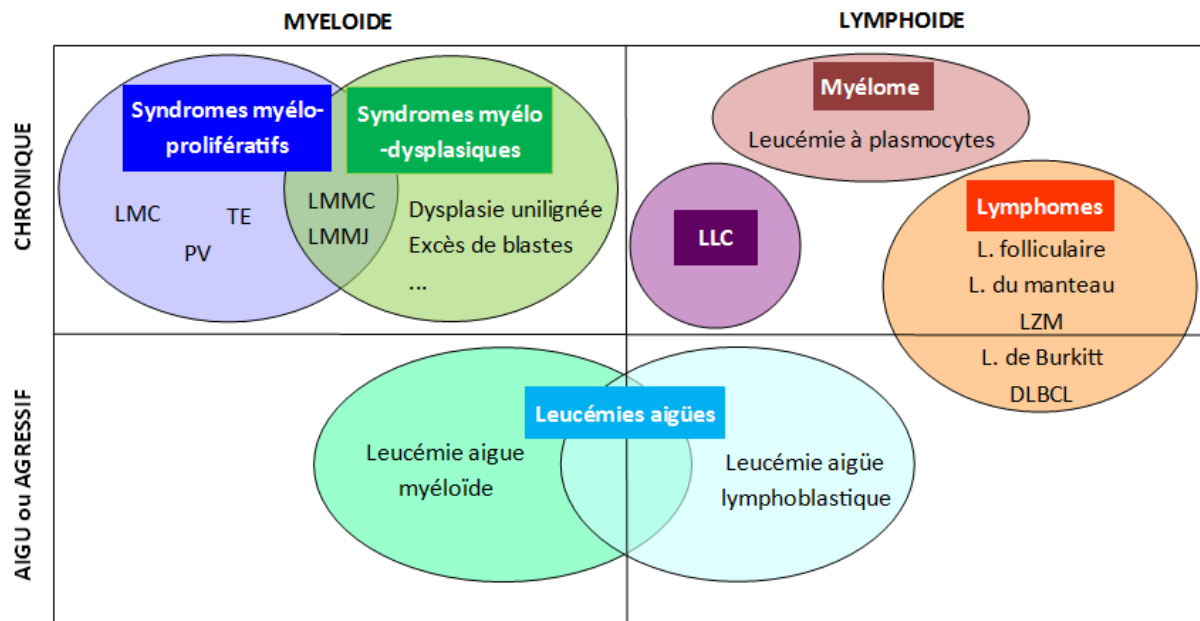
La leucémie se divise en deux grandes catégories, selon la nature histologique du précurseur atteint : les **leucémies lymphoïdes** et les **leucémies myéloïdes**.

La maladie peut prendre la forme d'une pathologie chronique ou aiguë.

Dans sa forme aiguë, il existe les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65 ans), et les Leucémies Aiguës Lymphoblastique (LAL), surtout observées chez l'enfant (la LAL représente 1/3 des cancers de l'enfant), mais aussi chez l'adulte après 50-60 ans.

Dans le cadre des leucémies aiguës lymphoblastiques, la prolifération maligne touche les précurseurs de la lignée lymphoïde qui restent bloqués à un stade précoce de leur différenciation.

Le premier cas de leucémie décrit dans l'histoire est attribuable à Peter Cullen (1769-inconnu), un chirurgien anglais, qui publie en 1811 un cas de « spleniticus acutus » (hyperplasie aiguë de la rate) chez un homme de 35 ans. Dans son rapport, il fait état d'une coloration blanche du sang de son patient, qu'il impute à la présence d'un taux élevé de graisses (2).



**Figure 1 : Représentation des maladies hématopoïétiques responsables d'une « leucémie ».**

Les syndromes myélodysplasiques sont représentés mais ne sont pas responsables d'hyperleucocytose. LMC : leucémie myéloïde chronique. TE : thrombocytémie essentielle. PV : polyglobulie de Vaquez. LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique. LMMJ : leucémie myélomonocytaire juvénile. LZM : lymphome de la zone marginale. DLBCL : lymphome B diffus à grandes cellules (3).

## B. Épidémiologie

Les différents types de leucémies aiguës représentent entre 10 et 15 % des hémopathies malignes. Il s'agit d'un cancer rare selon la définition donnée par le groupe européen RARE-CARE avec un taux d'incidence annuel standardisé à la population mondiale inférieur à 6 cas pour 100 000 habitants.

En France, l'incidence annuelle des leucémies aiguës est estimée à 4 cas pour 100 000 habitants, soit, en 2012, près de 3500 nouveaux cas par an. Les leucémies aiguës sont plus fréquemment myéloïdes que lymphoblastiques.

Chez l'enfant, la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) représente le cancer le plus fréquent (30 % des cancers de l'enfant).

Chez l'adulte, les leucémies aiguës sont plus fréquemment myéloïdes que lymphoblastiques. Les LAL sont environ trois fois moins fréquentes que chez l'enfant, et la plupart surviennent après 40 ans.

#### 1. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

La leucémie aiguë lymphoblastique représente 30 % des leucémies aiguës. Le taux d'incidence annuel standardisé à la population mondiale est de 1,9/100 000 chez l'homme et de 1,2/100 000 chez la femme. En 2012, 810 nouveaux cas de LAL ont été recensés en France. La maladie touche essentiellement les enfants. 44 % des LAL concernaient des patients âgés de moins de 15 ans. Le pic d'incidence se situe entre 3 et 5 ans (4).

Chez l'enfant, les LAL représentent le cancer le plus fréquent (30 % des cancers de l'enfant), et la plus fréquente des leucémies aiguës (80 % des leucémies de l'enfant).

Environ 85 % des LAL sont de phénotype "B" et touchent préférentiellement les garçons.

Chez l'adulte, la maladie est plus rare, le taux d'incidence mondial annuel s'élève respectivement à 0,7/100 000 et 0,6/100 000 chez l'homme et la femme de 40 à 44 ans.

#### 2. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

Les LAM sont les plus fréquentes des leucémies aiguës de l'adulte. Elles sont rares chez les enfants. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 2,6 pour 100 000 chez l'homme et de 2,3 pour 100 000 chez la femme.

En 2012, 2 800 nouveaux cas ont été recensés en France. La LAM est une maladie du sujet âgé. L'âge médian de survenue est de 71 ans tout sexe confondu (4).

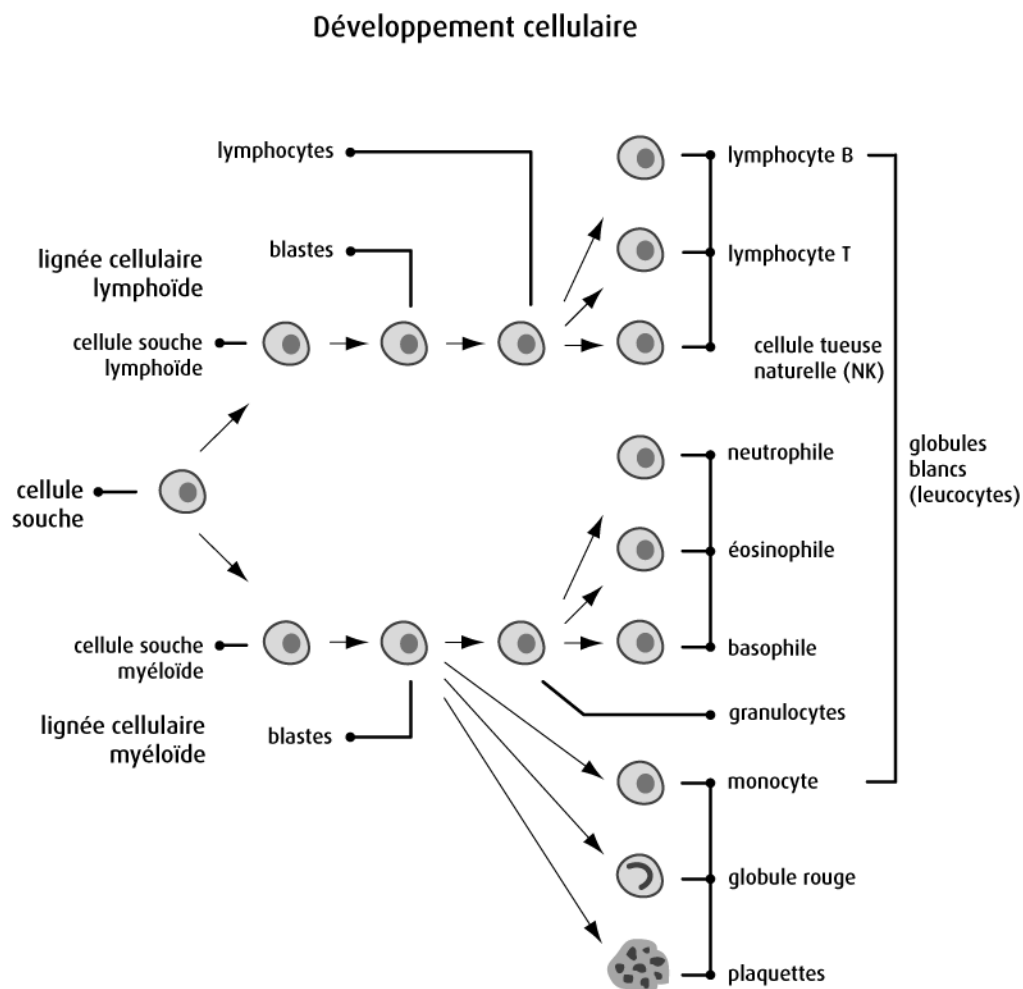
La suite du document se concentrera plus spécifiquement sur les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), en particulier le type B.

## C. Physiopathologie

Les leucémies aiguës se caractérisent par l'expansion clonale de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade précoce de leur différenciation. Ces précurseurs immatures correspondent aux cellules blastiques.

La moelle osseuse se compose de cellules souches hématopoïétiques capables de produire deux sortes de lignées cellulaires : la lignée lymphoïde et la lignée myéloïde.

Chaque lignée est construite à partir de cellules blastiques (Fig 2).



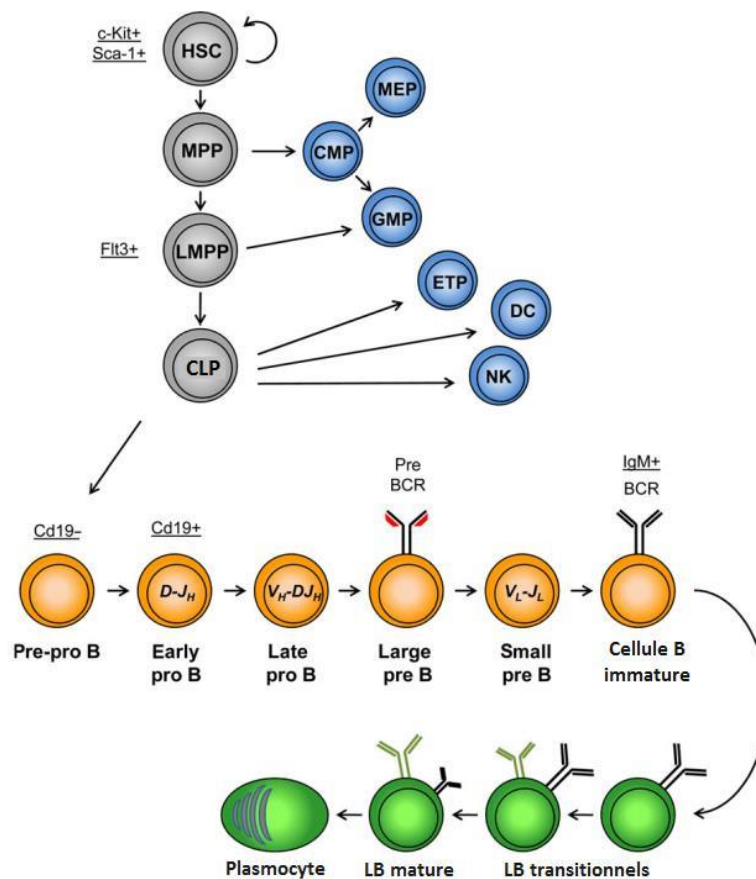
**Figure 2 : Schéma de l'hématopoïèse.**

La moelle osseuse se compose de cellules souches hématopoïétiques capables de produire deux sortes de lignées cellulaires : la lignée lymphoïde et la lignée myéloïde. La lignée lymphoïde donne naissance à deux types de lymphocytes qui interviennent dans le système immunitaire, les lymphocytes T et Lymphocytes B. La différenciation des lymphocytes B peut se faire vers les plasmocytes. La lignée myéloïde est commune au lignées érythrocytaires,

mégacaryocytaires et granulocytaires. Elle donne naissance aux globules rouges, plaquettes, granulocytes et monocytes.

La lignée lymphoïde donne naissance à deux types de lymphocytes qui interviennent dans le système immunitaire, les lymphocytes T et Lymphocytes B (5).

La différenciation des lymphocytes B peut se faire vers les plasmocytes (Fig 3).



**Figure 3 : Schéma de la lymphopoïèse.**

En gris sont représentées les cellules ayant un potentiel de différenciation en cellules B et non B, en bleu les lignées non B, en jaune les cellules engagées dans la lignée B en phase de différenciation précoce (localisées dans la moelle osseuse hématopoïétique) et en vert les cellules en phase tardive de différenciation (localisées dans les organes lymphoïdes secondaires). Les marqueurs de surfaces sont soulignés. Les stades de différenciation sont écrits en gras. HSC, cellule souche hématopoïétique ; MPP, progéniteur multipotent ; LMPP, progéniteur multipotent lymphoïde-primé ; CLP, progéniteur lymphoïde commun ; CMP, progéniteur myéloïde commun ; MEP, progéniteur mégacaryocyte/érythrocyte ; GMP, progéniteur granulocyte/macrophage ; ETP, progéniteur thymique précoce ; DC, cellule dendritique ; NK, lymphocyte natural killer. Adapté de Boller et Grosschedl (2).

La lignée myéloïde, quant à elle, est commune aux lignées érythrocytaires, mégacaryocytaires et granulocytaires.

C'est la nature de la lignée atteinte qui détermine le caractère myéloïde ou lymphoïde de la leucémie aiguë (6).

La genèse d'une leucémie implique un processus cancéreux complexe qui repose sur l'accumulation de mutations activant des proto oncogènes ou inhibant les gènes suppresseurs de tumeurs.

Dans le cas de la leucémie aiguë lymphoblastique, l'altération des gènes contrôlant la prolifération et la différenciation cellulaire entraîne une expansion clonale et incontrôlée de précurseurs lymphoïdes incapables de se différencier en cellules matures.

Les LAL se subdivisent en deux catégories selon qu'elles proviennent de la lignée de cellules souches donnant naissance aux lymphocytes T ou aux lymphocytes B.

- la LAL de type T, qui correspond à une prolifération excessive de cellules immatures de la lignée lymphoïde T.
- la LAL de type B qui correspond à une prolifération excessive de cellules immatures de la lignée lymphoïde B.

Les précurseurs immatures prolifèrent et envahissent la moelle osseuse ainsi que les différents organes hématopoïétiques : ganglion, rate, foie. D'autres organes peuvent être ciblés, comme le système nerveux central, la peau, les gencives et les testicules.

Certaines facteurs peuvent favoriser l'émergence d'une leucémie. Dans la majorité des cas, ils sont inconnus. Il existe cependant des facteurs reconnus (7) :

- Chimiothérapies anticancéreuses responsables de 10 % des LAM. Sont en cause les agents alkylants, dans un délai allant jusqu'à 5-7 ans suivant l'administration, souvent après une phase de myélodysplasie, et les inhibiteurs de topoisomérase II, dans un délai inférieur à 2 ans.
- Facteurs génétiques : anomalies chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi), déficit de p53 (syndrome de Li-Fraumeni), déficits immunitaires constitutionnels (ataxie-télangiectasie).



- Facteurs viraux : ils ne peuvent être mis en cause que dans certaines formes très particulières (HTLV1 et leucémies-lymphomes T du Japon et des Antilles, EBV dans certaines leucémies de type Burkitt).
- Exposition aux radiations ionisantes.
- Toxiques : hydrocarbures benzéniques (anciennement peinture sur carrosserie, caoutchouc, pétrochimie, tabagisme).

## D. Sémiologie

La LAL est une pathologie aiguë. Son expression clinique est polymorphe, et souvent bruyante. Dans de rares cas, le patient ne souffre d'aucun symptôme et la maladie est évoquée par une perturbation de l'hémogramme.

Les manifestations de la leucémie aiguë résultent de la prolifération des cellules malignes dans la moelle osseuse et les tissus hématopoïétiques.

L'envahissement de la moelle osseuse par les lymphoblastes tumoraux altère la capacité de synthèse des cellules sanguines.

Cette perturbation de l'hématopoïèse est responsable d'un syndrome d'insuffisance médullaire qui se divise en plusieurs catégories d'anomalies selon la lignée cellulaire atteinte :

- un syndrome anémique lorsque que le taux d'hémoglobine s'effondre.
- un syndrome hémorragique, en rapport avec une thrombopénie responsable d'hémorragies cutanées, muqueuses ou viscérales, souvent aggravées par la présence d'un syndrome de coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).
- un syndrome infectieux, pouvant s'exprimer de multiples façons ; la plus classique étant une infection de la sphère ORL résistante aux antibiotiques qui inaugure la maladie. Cette fragilité résulte d'une neutropénie profonde, pouvant confiner à l'agranulocytose dans les formes sévères.

A cela, peut s'ajouter un syndrome tumoral qui provient de l'infiltration des organes hématopoïétiques par les blastes circulants. L'atteinte se traduit de manière variable par des adénopathies disséminées, une splénomégalie et/ou hépatomégalie.

D'autres organes peuvent être le siège d'un envahissement tumoral :

- Le système nerveux central (SNC), à l'origine de troubles neurologiques. Le signe clinique le plus fréquent est l'hypoesthésie de la houppe du menton en raison de l'atteinte des paires crâniennes, des céphalées peuvent également faire suspecter une atteinte neuroméningée (8). L'extension méningée est un facteur pronostique très péjoratif.
- Chez les hommes et les garçons, les testicules peuvent être atteints, prenant la forme d'une orchite.
- Enfin, des localisations osseuses peuvent être mises en évidence chez les enfants, elles prédominent aux diaphyses proximales et sont responsables de douleurs.

Un syndrome de leucostase peut s'observer en cas de fortes hyperleucocytoses à des taux dépassant les 50 G/L. Ce dernier entraîne alors des symptômes pulmonaires et neurologiques dont la sévérité dépend de l'hyperleucocytose et de la rapidité de la prise en charge.

Parfois, on note l'existence d'un syndrome de coagulation intra vasculaire disséminé (CIVD) associé. La CIVD résulte de l'activation systémique et excessive de la coagulation, elle est présente dans de nombreuses situations, telles que les hémopathies malignes, mais aussi les infections sévères ou les complications obstétricales (9). Son expression est variable, elle peut se traduire par des hémorragies, des thromboses vasculaires, voir un tableau de défaillance multi organes.

## **E. Examens complémentaires**

**La leucémie aiguë se définit par la présence de plus de 20 % de blastes dans la moelle osseuse.**

Les examens paracliniques permettent d'évoquer la leucémie et de confirmer le diagnostic. Ils déterminent également le pronostic, dépistent d'éventuelles complications, et précisent l'extension de la maladie à d'autres organes.

## 1. Hémogramme

Il est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic. Il révèle les anomalies suivantes :

- une anémie presque constante, parfois sévère, normocytaire ou modérément macrocytaire, non régénérative.
- une thrombopénie : très fréquente, parfois inférieure à 10 G/l.
- une leucocytose très variable, allant de la leucopénie ( $< 3$  G/l) à l'hyperleucocytose majeure ( $> 100$  G/l).
- une neutropénie fréquente ( $< 1.5$  G/l).
- des blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyper leucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques). Leur aspect morphologique varie d'une leucémie à l'autre, leur identification peut être difficile.

## 2. Myélogramme

Il est l'examen clé qui confirme le diagnostic et permet de typer la leucémie grâce à une analyse poussée des cellules contenues dans la moelle osseuse. Cet examen est fondamental. Il apporte des données qui établissent le pronostic de la maladie et guide le praticien dans sa stratégie de traitement.

Pour réaliser un myélogramme, un opérateur confirmé prélève par ponction puis aspiration un échantillon de moelle osseuse à l'aide d'une seringue spéciale appelée trocart de Mallarmé (Fig 4). Le prélèvement s'effectue au niveau du sternum ou de la crête iliaque (la moelle des os plats étant le siège essentiel de l'hématopoïèse chez l'individu de plus de 4 ans), et au niveau du tibia chez les nourrissons. Le geste est réalisé sous anesthésie locale ou générale chez l'enfant en bas âge. Une fois prélevées, les cellules sont étalées sur des lames de microscope (frottis médullaire) puis examinées après coloration.



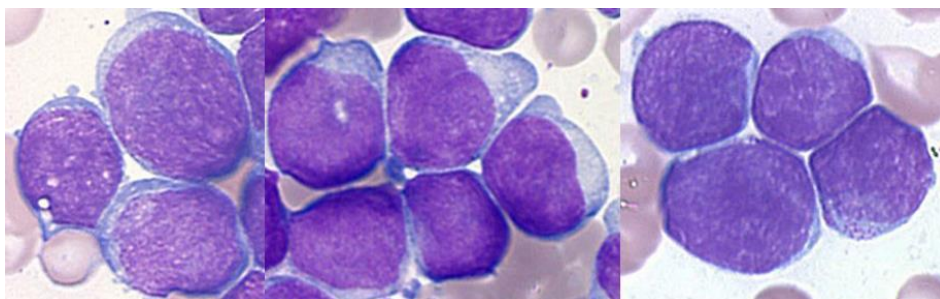
**Figure 4 : Prélèvement de moelle osseuse au niveau des crêtes iliaques (10).**

Dans le cadre de la leucémie, la moelle est souvent très riche en cellules, pauvre en mégacaryocytes, et contient, par définition **au moins 20 % de blastes** (souvent plus, jusqu'à 100 %).

Plusieurs études sont réalisées sur le prélèvement de moelle osseuse.

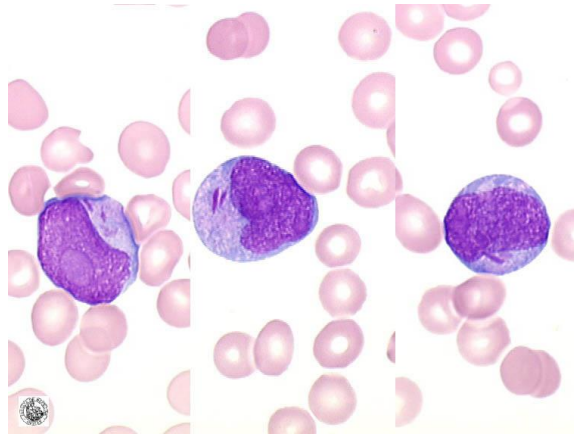
L'étude morphologique des frottis médullaires apporte divers critères morphologiques qui permettent de séparer les leucémies en 2 grands groupes :

- LA lymphoblastiques : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant (Fig 4)
- LA myéloïdes : blastes contenant souvent quelques granulations et parfois 1 ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés corps d'Auer (Fig 5)



**Figure 5 : Lymphoblastes médullaires.**

Images en microscopie optique objectif x100 après coloration May Grünwald Giemsa, issues des prélèvements de trois patients différents (11).



**Figure 6 : Blastes sanguins présentant de nombreux corps d'Auer (fagot) (12).**

L'étude cytochimique, quant à elle, met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, et notamment la myéloperoxydase dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de la leucémie aiguë.

Le myélogramme permet également l'immunophénotypage des blastes qui recherche par cytométrie de flux l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intracytoplasmiques. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée et apprécie le stade de différenciation.

Il est fondamental pour le diagnostic et le classement des LAL (13).

Enfin, l'analyse cytogénétique étudie le génome cellulaire et rapporte des anomalies dans 50-60 % des cas (14). Il s'agit d'anomalies de nombre, ou de structure (délétions, translocations de gènes).

Ces perturbations génétiques permettent de classer plus précisément les différents types de leucémie aiguë. Ce caryotype est essentiel car il détermine le pronostic de la maladie et guide le clinicien dans sa stratégie thérapeutique.

### 3. Autres examens

Les autres examens servent à dépister les éventuelles complications, et préciser l'extension de la maladie aux organes cibles.

- Le bilan d'hémostase recherchera une Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (CIVD), souvent présente dans les formes hyperleucocytaires, qui augmente le risque hémorragique en cas de thrombopénie associée.
- Le bilan métabolique fera état d'un éventuel syndrome de lyse tumorale, qui constitue une urgence en cancérologie. Le syndrome de lyse tumorale est la conséquence d'une destruction massive et brutale des cellules cancéreuses qui libèrent leur contenu dans la circulation générale en quantité toxique. Des mesures prophylactiques sont systématiques avant de débiter tout traitement anti tumoral. Elles associent une hyperhydratation, l'arrêt des médicaments néphrotoxiques, voir l'utilisation d'un traitement spécifique à base d'urate-oxydase recombinante (Rasburicase) lors des hémopathies à haut risque de syndrome de lyse tumorale (telle que les LAL).
- La ponction lombaire recherche une localisation méningée et permet l'administration intrathécale de chimiothérapie (8). Le dépistage d'une extension au SNC est systématique, même en l'absence de signes d'appel. L'envahissement neuro méningé est un facteur pronostique déterminant dans la suite de la prise en charge.

## **F. Classifications des Leucémies Aigues Lymphoblastiques**

Comme il est précisé en début de chapitre, la voie de la leucémogénèse est pavée d'anomalies génétiques qui favorisent le développement tumoral en impactant les gènes suppresseurs de tumeurs ou les oncogènes. Les LAL abritent plusieurs groupes de maladies qui varient selon les caractéristiques cytogénétiques des cellules cancéreuses. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les hémopathies en fonction d'anomalies cytogénétiques récurrentes. Il peut s'agir d'anomalies de nombre (gains ou pertes de chromosomes entiers) et des anomalies de structure (translocation, délétion, inversion, amplification.).

Les anomalies de structure les plus significatives dans les LAL sont les translocations réciproques.

L'OMS a donc établi une classification qui répertorie les LAL en fonction de l'immunophénotype des cellules leucémiques (Fig 6). L'immunophénotype est établi selon les résultats des analyses de laboratoires, dont la cytométrie de flux et les tests cytogénétiques. Dans de rares cas, la leucémie aiguë présente des caractéristiques de la LAL et de la LAM et

prennent la dénomination de leucémies aiguës de phénotype mixte ou biphénotypiques (LAPM).

L'OMS distingue les LAL avec anomalies cytogénétiques récurrentes, des autres dites NOS « not otherwise specified » (B other). La classification de 2008 retient sept anomalies récurrentes (13). Sa mise à jour de 2016 en intègre deux nouvelles (Tableau 1) (15).

**Tableau 1 : Classification OMS 2016 des LA Lymphoblastiques et des LA de lignée ambiguë (15).**

<b>Acute leukemias of ambiguous lineage</b>
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS
<b>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma</b>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>iAMP21</i>
<b>T-lymphoblastic leukemia/lymphoma</b>
Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Chez environ 70 % des adultes atteints de la maladie, les lymphoblastes présentent des réarrangements chromosomiques. Parmi ces anomalies, le chromosome Philadelphie (Ph), lié à une t(9;22), est fréquemment retrouvé. Le bras long du chromosome 9 change de place avec le bras long du chromosome 22. Ce type de changement est appelé translocation. Cette translocation crée un gène de fusion Bcr-Abl, qui engendre l'apparition de la LAL. Environ 30 % des LAL de l'adulte (< 5% chez l'enfant) présentent des cellules leucémiques porteuses du chromosome Philadelphie. La LAL est alors dite Phi positive, ou Ph+. Quand le chromosome Ph est absent, la LAL est dite Phi négative, ou Ph-. L'apparition du chromosome Ph dans les cellules de la moelle osseuse reste une énigme. Bien qu'il s'agisse d'une anomalie génétique, elle n'est pas héréditaire, c'est une anomalie acquise.

D'autres anomalies chromosomiques existent, moins courantes, dominées par les translocations.

## **G. Évolution et pronostic**

En l'absence de traitement, la leucémie aiguë est fatale en quelques semaines du fait des complications hémorragiques et/ou infectieuses.

Ce délai peut cependant être nettement prolongé dans certains cas, par un traitement symptomatique (support transfusionnel et prise en charge des complications infectieuses).

Cette attitude est proposée chez les patients de plus de 75 ans ou très fragiles non éligibles à une chimiothérapie intensive en raison de la toxicité importante.

Le pronostic des leucémies traitées dépend d'un certain nombre de facteurs (6). Les plus significatifs sont :

- l'âge (mauvais pronostic surtout après 60 ans)
- l'existence ou non de comorbidités
- la leucocytose (de mauvais pronostic en cas de taux élevé, le seuil variant suivant les formes de la maladie)
- la réponse au traitement initial (l'obtention d'une rémission complète est un facteur majeur)
- et les caractéristiques cytogénétiques

Dans les LAL, l'hyperdiploïdie (> 50 chromosomes portés par la cellule leucémique) est de bon pronostic tandis que l'hypodiploïdie (< 45 chromosomes) et l'expression du chromosome Ph sont des critères de mauvais pronostic.



## **II. TRAITEMENTS DE LA LEUCEMIE AIGUE LYMPHO-BLASTIQUE**

Le but du traitement de la leucémie aiguë est double : obtenir une rémission, qui correspond à la disparition de la maladie détectable, et éviter les rechutes. Ce traitement repose principalement sur une chimiothérapie intensive. De plus en plus, les stratégies sont adaptées aux facteurs pronostiques (16).

Avant d'aborder les grandes lignes de la stratégie qui s'applique au traitement de la LAL, il est fondamental de comprendre l'arsenal thérapeutique à disposition du praticien : chimiothérapie, radiothérapie, greffe de cellules souches hématopoïétiques et thérapies ciblées.

### **A. La chimiothérapie**

Dans le traitement du cancer, la chimiothérapie désigne un traitement médicamenteux agissant contre les cellules cancéreuses. Deux catégories de chimiothérapie existent selon leur mécanisme d'action ciblé ou non :

- la chimiothérapie dite cytotoxique, qui correspond au traitement historique.
- la chimiothérapie dite ciblée : l'immunothérapie et la thérapie ciblée.

#### **1. La chimiothérapie dite cytotoxique**

Elle correspond aux traitements anticancéreux qui agissent sur les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire, sans distinction entre les cellules normales ou néoplasiques. Cette classe comprend entre autres les agents alkylants et apparentés, les antimétabolites, les poisons du fuseau, les inhibiteurs de topoisomérases, et les inhibiteurs du protéasome. En ciblant aussi bien les cellules saines que les cellules cancéreuses, cette chimiothérapie est responsable d'une toxicité plus importante, notamment sur le plan hématologique avec une dégradation fréquente des lignées cellulaires sanguines.

Dans le cadre de la LAL, différents médicaments sont utilisés, toujours associés de façon à multiplier les mécanismes d'action et empêcher certaines résistances. Les agents de chimiothérapie les plus fréquemment employés sont les suivants :

- vincristine
- anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine)
- cytarabine
- L-asparaginase
- étoposide
- téniposide
- mercaptopurine
- méthotrexate
- cyclophosphamide

## 2. La chimiothérapie dite ciblée : l'immunothérapie et la thérapie ciblée

**L'immunothérapie** fait partie des traitements anticancéreux, qui agissent en stimulant et en dirigeant les défenses immunitaires du sujet contre les cellules cancéreuses.

**La thérapie ciblée** désigne une nouvelle catégorie d'antineoplasiques, capables de détruire les cellules cancéreuses en bloquant certains mécanismes spécifiques de leur développement et de leur propagation.

Ces traitements font partie de l'arsenal thérapeutique contre le cancer aux côtés des chimiothérapies classiques citées plus haut. Grâce à leur mode d'action plus sélectif envers les cellules tumorales, ils présenteraient un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies dites cytotoxiques.

Disponibles depuis le début des années 2000 pour traiter certains cancers, ces innovations pharmacologiques font l'objet de recherches accrues pour élargir leurs indications.

Elles regroupent plusieurs familles de médicaments anticancéreux : les anticorps monoclonaux (qui reçoivent le **suffixe « mab »**), les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase (**suffixe « inib »**) et les inhibiteurs de l'angiogénèse.

Les anticorps monoclonaux appartiennent à la catégorie des **immunothérapies**.

Le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement des patients atteints de LAL à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (LAL B Ph-) en rechute ou réfractaire.

## **B. La radiothérapie**

Elle est proposée dans différentes indications :

- pour l'irradiation prophylactique ou curative des localisations neuroméningées
- en préparation à la greffe de cellules souches hématopoïétiques
- à visée antalgique en cas de localisations osseuses douloureuses

Elle aide également à réduire le volume de la masse tumorale lorsqu'elle exerce une compression sur la trachée ou les organes vitaux.

## **C. La greffe de cellules souches hématopoïétiques**

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un traitement incontournable en hématologie. Il en existe deux types : l'autogreffe, et l'allogreffe de CSH.

Elles ont deux grands objectifs :

- remplacer un tissu hématopoïétique déficient. Dans cette indication, seule l'allogreffe a un intérêt thérapeutique.
- reconstituer le tissu hématopoïétique après un traitement par chimio-/radiothérapie intensive, visant à éradiquer une masse tumorale mais dont la toxicité hématologique peut être létale sans le support de la greffe. Ici, l'auto et l'allogreffe ont chacune un rôle à jouer, dans des indications différentes.

Nous allons voir plus en détail les caractéristiques de ces deux types de greffes de CSH

### **1. L'autogreffe**

Une greffe autologue, également appelée autogreffe, est une greffe dans laquelle le patient reçoit ses propres CSH.

A l'heure actuelle, les CSH utilisées pour les greffes autologues proviennent du sang périphérique. L'utilisation des CSH issues de la propre moelle osseuse du patient est devenue exceptionnelle. L'autogreffe vise à reconstruire les systèmes sanguins et immunitaires du sujet en partie détruits, par l'utilisation d'un traitement intensif à base de chimiothérapie et/ou de ra-

diothérapie, ayant pour but de réduire la maladie à son plus bas niveau. Sans le soutien de cette greffe, l'utilisation de ces traitements lourds peut être fatale au patient.

Le greffon est d'abord prélevé puis traité pour détruire un maximum de cellules malignes résiduelles ; il est ensuite congelé et conditionné afin de permettre son stockage. Généralement, la greffe autologue est pratiquée chez les patients capables de recevoir un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie de forte intensité. Le prélèvement de ces cellules souches se fait au début du protocole afin de les protéger des effets néfastes de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie.

## 2. L'allogreffe

Dans une greffe allogénique ou allogreffe, le donneur et le receveur sont deux personnes différentes. Les cellules sont d'abord prélevées chez un donneur sain, de phénotype HLA identique, familial ou non. Dans un premier temps, le malade reçoit une chimiothérapie et/ou une radiothérapie dans le but de réduire sa maladie au minimum et détruire sa moelle osseuse. Par la suite, le patient se voit injecter les CSH du donneur. Ces cellules vont désormais pouvoir lutter efficacement contre la maladie, tout en reconstituant les systèmes immunitaires et sanguins du sujet. Du point de vue de l'histocompatibilité, l'allogreffe est plus complexe que la greffe autologue puisqu'il existe une différence de patrimoines génétiques entre le donneur et le receveur. Ils doivent être le plus compatibles possible au regard du système HLA pour que la greffe soit envisagée. L'allogreffe est le seul traitement disposant de vertus curatives propres grâce à l'action immunitaire anti-leucémique du greffon, **que l'on appelle l'effet GVL : greffe versus leucémie**. Toutefois, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée (autour de 15 %) et ne peut pas être proposée aux sujets âgés et/ou fragiles.

## D. Stratégie thérapeutique

Le traitement de la LAL dépend de l'âge du patient au moment du diagnostic et des caractéristiques cytogénétiques. Il se déroule en 3 phases et s'appuie sur les données de l'essai thérapeutique GRAALL (Fig 7).

### Une première phase dite d'induction :

Elle vise à obtenir un état de rémission, c'est à dire rendre la maladie indétectable à l'échelle clinique et biologique. Elle repose sur l'utilisation d'une chimiothérapie intensive qui entraîne une aplasie d'au moins 3 à 4 semaines. Si les cellules sont porteuses du cluster de différenciation CD20, un traitement par Rituximab peut être associé. Si les cellules sont porteuses de t(9 ;22), un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase est associé à la chimiothérapie et constitue la base du traitement.

En pratique, on parle de rémission complète lorsque la moelle osseuse contient moins de 5 % de cellules jeunes en cytologie et lorsque l'hémogramme est normal. Cette rémission correspond à une diminution suffisante de la masse tumorale au niveau cytologique, mais pas à une élimination totale des cellules leucémiques (souvent encore détectables par des techniques sensibles, quand il existe une anomalie spécifique).

Cette première phase s'associe à une prophylaxie neuro-méningée. La démarche vise à détruire une éventuelle propagation des cellules leucémiques dans le SNC et, prévenir les rechutes qui siègent en priorité dans l'espace méningée. La plupart des chimiothérapies injectables ne diffusent pas à travers la barrière hématoencéphalique, c'est pourquoi, l'agent antitumoral sera administré directement dans le liquide céphalorachidien par ponction lombaire (voie intrathécale). Dans cette indication, les agents de chimiothérapie les plus employés sont le méthotrexate, la cytarabine et les stéroïdes comme la prednisone. Une radiothérapie ciblée sur l'encéphale est possible, mais beaucoup moins utilisée de nos jours. La prophylaxie neuro-méningée peut se poursuivre lors des phases de consolidation et d'entretien.

### Une seconde phase dite de consolidation :

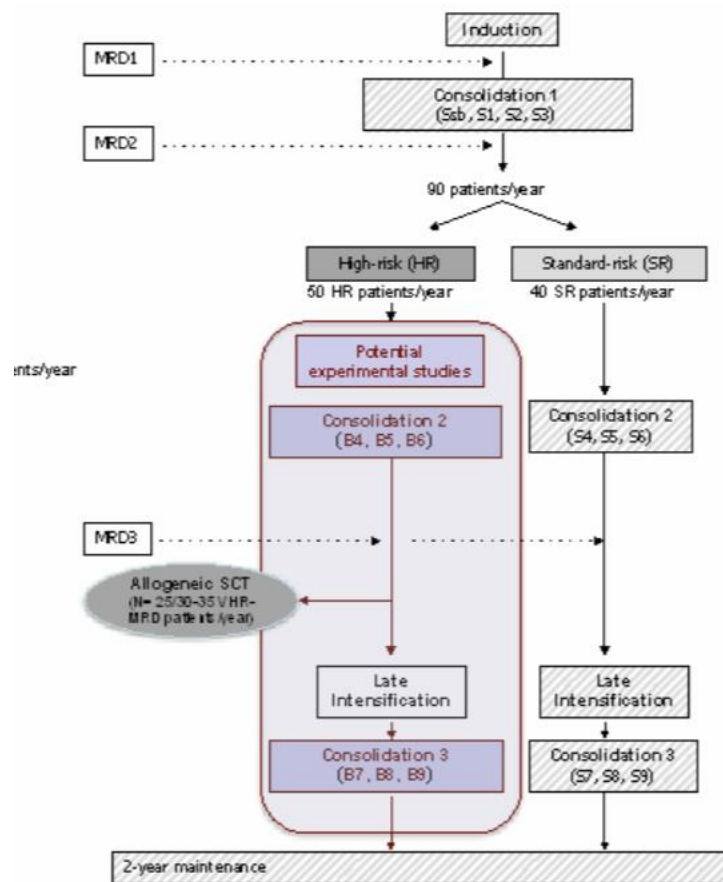
La phase de consolidation cherche à réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles. Elle fait appel à des traitements intensifs nécessitant de longs séjours à l'hôpital.

Plusieurs schémas existent qui diffèrent, selon les facteurs pronostiques initiaux, selon la présence ou non d'une t(9 ;22), de l'évaluation de la maladie résiduelle en fin de traitement d'induction. Elle comporte un enchaînement de blocs de consolidations qui alternent différentes substances de chimiothérapie (Cyclophosphamide, Méthotrexate, Aracytine et L asparaginase). Ces blocs de consolidations précèdent la réalisation d'une allogreffe de moelle osseuse ou d'une intensification retardée (il s'agit alors d'une chimiothérapie superposable à celle utilisée à l'induction) (Fig 7).

La greffe allogénique fait partie des traitements curatifs (6). Son succès est lié à l'âge du patient, à ses facteurs pronostics et à l'atteinte de la rémission complète.

Une troisième phase dite d'entretien :

Elle vise à maintenir la rémission. La chimiothérapie est le principal traitement d'entretien, employé à doses plus faibles afin de réduire les effets secondaires. Le traitement d'entretien peut s'étaler sur une période d'environ deux ans.



**Figure 7 : Stratégie thérapeutique de la LAL, basée sur l'essai thérapeutique GRAALL.**

Cas des LAL en rechute ou réfractaire :

La rechute correspond à la réapparition du cancer après une première rémission.

Une leucémie ayant résisté à un traitement sans parvenir à la rémission est décrite comme réfractaire.

Plusieurs stratégies existent selon qu'il s'agit d'une LAL récidivante ou réfractaire : chimiothérapie de réinduction, greffe de cellules souches hématopoïétiques, radiothérapie mais aussi les thérapies ciblées. Parmi ces thérapies, je citerais le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) qui est un anticorps spécifique, utilisé dans le traitement des patients atteints de LAL à précurseurs B et chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. Jusque-là réservé à l'adulte, le médicament a obtenu en 2018 une extension d'indication en monothérapie dans le traitement des enfants à partir de l'âge de 1 an.

La molécule fera l'objet d'une description plus détaillée dans la partie suivante.

## **E. Les résultats**

### Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de l'enfant

On obtient globalement plus de 90 % de rémission complète, et plus de 70 % de guérison (17).

### Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de l'adulte

Le taux de rémission complète observé chez l'adulte dans de larges séries est de 78% à 93%, mais les rechutes sont fréquentes avec seulement 40 % de remissions persistantes (18).

### III. LE BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)

#### A. Action du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)

Le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) est un nouvel agent antinéoplasique hospitalier indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Ph-) en rechute ou réfractaire (19).

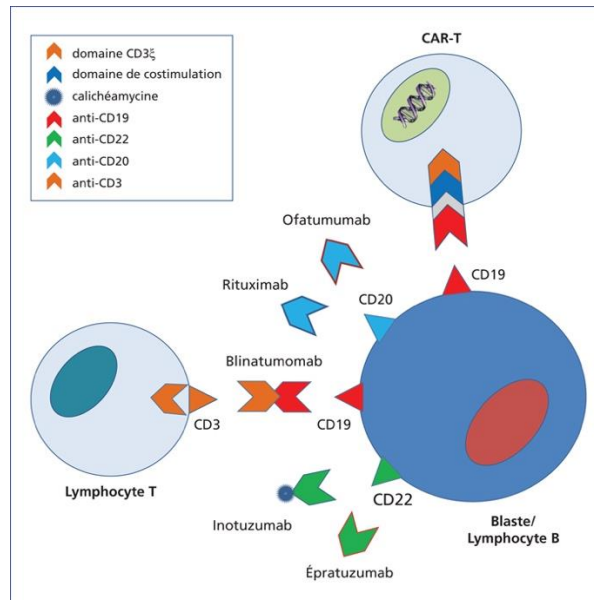
Le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) fait partie des immunothérapies ; il agit en stimulant et en dirigeant les défenses immunitaires du sujet contre les cellules cancéreuses. Son principe actif, le BLINATUMOMAB, est le premier anticorps monoclonal bispécifique engageant les lymphocytes T (Bi-specific T cell engager) qui se lie sélectivement :

- à l'antigène CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B
- et à l'antigène CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T

Grâce à cette liaison, l'anticorps active les cellules T endogènes et provoque l'élimination spécifique des cellules B malignes et saines exprimant le CD19 (14) (20).

Ce mécanisme est à la base de l'action antinéoplasique de la molécule.

Le Blinatumomab est le premier anticorps de cette classe à être autorisé à la mise sur le marché.



**Figure 8 : Mécanisme d'action simplifié des anticorps anti monoclonaux, du blinatumomab, et des CAR-T (21).**



Comme il est précisé en début de chapitre, le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. Il dispose de l'AMM pleine et entière dans cette indication depuis le 18/06/2018.

Le 23/08/2018, la molécule obtient une extension d'indication en monothérapie dans le traitement des enfants à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou, en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le 18/01/2019, le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) voit son usage étendu au traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète, avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1%.

## **B. Conditions de prescription, d'administration et de préparation du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)**

Le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) fait l'objet de règles de prescription, d'administration et de préparation bien définies. Ces données sont essentielles et déterminantes dans l'élaboration du circuit de logistique et de soins qui sera mis en œuvre pour la surveillance et l'administration du traitement à domicile (22).

### **1. Forme**

Le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) se présente sous la forme d'un flacon de poudre pour solution à diluer contenant 38,5 microgrammes de Blinatumomab. Chaque flacon de poudre de BLINATUMOMAB sera reconstitué avec 3 ml d'eau pour préparations injectables (EPPI) permettant d'aboutir à une concentration finale de la molécule de 12,5 microgrammes/ml.

La solution obtenue sera ensuite diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir une solution pour perfusion, selon les modalités que nous détaillerons dans le chapitre 4 (Préparation).

## 2. Prescription

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes.

L'instauration du traitement se réalise au cours d'une hospitalisation au minimum pendant les 9 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle de la thérapie.

Chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'atteinte du système nerveux central (SNC) cliniquement significative, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant les 14 premiers jours du premier cycle. Lors du second cycle, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant 2 jours et l'évaluation clinique doit être basée sur la tolérance du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) lors du premier cycle. Le praticien doit rester vigilant, car des cas d'apparition tardive de premiers événements neurologiques lors du second cycle ont été observés.

Pour toutes les initiations des cycles ultérieurs et les reprises de traitement (par exemple si le traitement a été interrompu pendant 4 heures ou plus), la surveillance par un professionnel de santé ou une hospitalisation, est recommandée en raison du risque significatif de récurrences d'effets indésirables.

## 3. Posologie

Les patients peuvent recevoir 2 cycles de traitement. Un cycle de traitement est constitué de 4 semaines de perfusion continue, sans interruption. Chaque cycle de traitement est séparé par une période de pause sans traitement de 2 semaines.

Lors du premier cycle, la dose recommandée pour les patients pesant au moins 45 kg est de 9 microgrammes par jour les 7 premiers jours du cycle, puis de 28 microgrammes par jour le restant du cycle.

Les cycles suivants, le patient recevra la dose recommandée de 28 microgrammes par jour durant l'ensemble du cycle (Tableau 2).

Les patients qui présentent une rémission complète après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®), sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

**Tableau 2 : Dose recommandée de BLINATUMOMAB dans la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire**

(pour les patients pesant au moins 45 kg) (23).

Cycle 1		Période de repos sans traitement de 2 semaines (Jours 29 à 42)	Cycle 2 et cycles ultérieurs (Jours 1 à 28)
Dose initiale Jours 1 à 7	Dose ultérieure Jours 8 à 28		
9 microgrammes/jour en perfusion continue	28 microgrammes/jour en perfusion continue		28 microgrammes/jour en perfusion continue

#### 4. Préparation

La perfusion de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) est préparée au sein d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) (23).

Elle doit être réalisée en conditions aseptiques par du personnel formé conformément aux règles des bonnes pratiques concernant la préparation aseptique des médicaments administrés par voie parentérale. La perfusion sera réalisée sous hotte à flux laminaire ou dans une enceinte de sécurité biologique, en tenant compte des précautions habituelles inhérentes à la manipulation sécurisée des agents intraveineux.

Chaque flacon de BLINATUMOMAB est reconstitué avec 3 ml d'EPPI permettant d'aboutir à une concentration finale de la molécule de 12,5 microgrammes/ml. La préparation de la perfusion s'effectue à partir d'une poche de perfusion pré-remplie de 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Le produit est fourni avec une solution stabilisante qui sert à tapisser l'intérieur de la poche à perfusion pré-remplie avant l'ajout de la solution reconstituée de BLINATUMOMAB. Ce stabilisant ne devra jamais être utilisé en tant que solution de dilution.

Le volume total de la solution reconstituée et diluée de BLINATUMOMAB sera supérieur au volume qui doit être administré au patient (240 ml). Cet excès volumique permet de tenir compte du volume mort de la ligne de perfusion intraveineuse et garantir que le patient recevra la dose complète de BLINATUMOMAB.

L'administration de BLINATUMOMAB reconstitué est compatible avec les poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphthalate ou en éthylène acétate de vinyle.

**La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 96 heures** à une température ne dépassant pas **27 °C** et pendant 10 jours entre 2 et 8 °C avec l'utilisation des poches à perfusion et des cassettes pour pompe pré-décrites. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2 °C et 8 °C.

La poche de perfusion de BLINATUMOMAB délivre le produit **pour une durée de 96 heures**.

Les 7 premiers jours du premier cycle de chimiothérapie, chez le patient de plus de 45 kg, la poche de perfusion délivre **36 microgrammes** de BLINATUMOMAB sur une durée de 96 heures (soit 9 microgrammes par jour, conformément aux recommandations), administrés selon un débit continu de 2,5 ml par heure. Les jours suivants, ainsi que sur l'ensemble des cycles ultérieurs, la poche de perfusion apportera **112 microgrammes** de produit toujours sur une durée de 96 heures (soit 28 microgrammes par jour), selon le même débit continu d'administration de 2,5 ml par heure.

## 5. Prémédication et les traitements additionnels

Une injection par voie intraveineuse de 20 mg de dexaméthasone doit être administrée une heure avant le début de chaque cycle de traitement. Cette corticothérapie néo-adjuvante vise à réduire le risque de survenue d'un syndrome de relargage des cytokines.

L'utilisation d'antipyrétique (type paracétamol) est recommandée pour diminuer la pyrexie pendant les 48 premières heures de chaque cycle de traitement.

Pour rappel, une chimioprophylaxie intrathécale est recommandée avant et pendant le traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) pour prévenir une rechute neuroméningée de la LAL. Dans cette indication, les agents de chimiothérapie les plus employés sont le méthotrexate, le cytarabine, et les stéroïdes comme l'hydrocortisone.

## 6. Adaptations du traitement

L'arrêt temporaire ou définitif du traitement doit être envisagé en cas de survenue de toxicités sévères (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4) : syndrome de relargage de cyto-

kines, syndrome de lyse tumorale, toxicité neurologique, élévation des enzymes hépatiques et toute autre toxicité.

Si l'interruption du traitement après un événement indésirable n'excède pas 7 jours, il convient de poursuivre le même cycle de perfusion en incluant les jours avant et après l'interruption de ce cycle. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours en raison d'un événement indésirable, il sera nécessaire de démarrer un nouveau cycle. Lorsque la toxicité n'est pas résolue en 14 jours, il convient d'arrêter définitivement le traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).

## 7. Mode d'administration

La solution pour perfusion de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) est administrée :

- dans des poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate ou en éthylène acétate de vinyle
- en perfusion intraveineuse continue, sans interruption,
- délivrée à un débit constant
- sur une voie dédiée (centrale ou périphérique)
- à l'aide d'une pompe à perfusion
- pendant une durée allant jusqu'à 96 heures.

La pompe à perfusion doit être programmable, verrouillable et équipée d'une alarme. Ces pompes sont inscrites sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). Les pompes élastomériques ne doivent pas être utilisées (22).

Il est impératif de ne jamais purger les tubulures une fois connectées au patient, afin d'éviter tout bolus accidentel de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) susceptibles d'entraîner des effets indésirables potentiellement graves. Le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) doit être perfusé sur une voie dédiée en prévention du risque précité.

## **C. Place du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) dans la stratégie thérapeutique**

Les modalités de la stratégie thérapeutique ont déjà fait l'objet d'une large description dans un chapitre consacré aux traitements de la LAL.

Nous allons nous intéresser plus spécifiquement au BLINATUMOMAB (BLINCYTO®), qui joue un rôle dans le traitement à visée curative des formes récidivantes ou réfractaires de LAL de type B à Ph - chez le patient adulte et l'enfant âgé de plus de 1 an.

Dans cette indication, la molécule est la dernière-née à rejoindre l'arsenal thérapeutique contre la LAL, en compagnie d'autres antinéoplasiques tels que les chimiothérapies standards ; ces thérapies cherchent à atteindre la rémission non obtenue par le primo traitement.

L'objectif du traitement est d'amener le patient éligible vers une allogreffe de CSH considérée comme le seul traitement curatif à ce jour chez les patients réfractaires ou en rechute (6). Chez le patient non éligible à une greffe de CSH, le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) se place en traitement de substitution.

Dans son avis du 25 octobre 2017, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué l'efficacité et la tolérance de BLINCYTO® sur la base des résultats de deux études (22) : l'étude MT103-211 (24), et l'étude TOWER (25).

L'étude MT103-211 (24) est une étude de phase II, non comparative, randomisée, conduite chez 189 patients adultes atteints de LAL B Ph – en rechute ou réfractaire, et menée de 2011 à 2014 sur plusieurs centres entre l'Europe et les États Unis. L'objectif principal était l'obtention d'une rémission complète dans les 2 premiers cycles. Après 2 cycles, 81 patients (43%, IC95% (36 ; 50) avaient obtenu une réponse complète.

L'étude de TOWER (25) est une étude de phase III, randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie standard et conduite chez 405 patients adultes atteints de LAL B Ph – récidivante ou réfractaire. Plus récente que l'étude MT103-211, elle est menée de 2014 à 2015 sur plusieurs centres entre les continents européen, américain et asiatique. Elle vise à démontrer la supériorité du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) par rapport à une chimiothérapie classique en matière de survie globale. L'étude TOWER a inclus 405 patients ayant une LAL B Phi- dont 41,7% de patients réfractaires et 27,9% de patients en rechute à moins de 12 mois. Avec un suivi médian de 11,8 mois, la médiane de survie globale était de 7,7 mois (IC95% [5,6 ; 9,6]) dans le groupe Blinatumomab versus 4 mois (IC95% [2,9 ; 5,3]) dans le groupe chimiothérapie.

Sur la base des résultats de ces deux études, la Commission de la Transparence de l'HAS place le BLINCYTO® en traitement de seconde ligne ou plus de la LAL B Ph – en rechute ou réfractaire chez le patient adulte.

Son service médical rendu (SMR) est jugé important et l'amélioration du SMR modérée (ASMR III).

La commission alerte cependant sur un profil de tolérance particulier en lien avec la toxicité neurologique du médicament que nous aborderons plus en détail dans le chapitre suivant.

Les conclusions de l'avis de 2017 ont été confortées par le dernier avis du 27/02/2019 rendu par la commission.

#### **D. Effets indésirables du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)**

Maintenant que nous avons détaillé les grandes caractéristiques du traitement et sa place dans la stratégie thérapeutique, il est important de bien connaître ses effets indésirables afin, de s'assurer que la surveillance requise est compatible avec une HAD et de proposer une surveillance pertinente du patient lorsqu'il recevra le médicament en HAD.

Comme la plupart des anticorps monoclonaux, ces effets secondaires sont liés à la fois à la nature de l'antigène cible et à la molécule qui lui est éventuellement associée (26).

La plupart des réactions s'observent en cours de perfusion.

La suite de ce chapitre s'appuie sur les résultats de l'étude MT103-211 qui renseignent sur le profil de tolérance du traitement par BLINATUMOMAB (24).

Parmi les événements indésirables survenues en cours de traitement, l'étude retient essentiellement :

##### **- un syndrome de relargage des cytokines :**

Ce syndrome survient lors d'une destruction brutale et massive des lymphocytes sains ou malins qui relarguent une partie de leurs cytokines dans la circulation générale, créant une inflammation systémique dont l'expression est variable. La plupart du temps, les manifestations sont bénignes, et surviennent quelques heures après le début du traitement. Les signes les plus fréquemment observés sont de la fièvre, des douleurs abdominales, des malaises, des crampes, des douleurs musculaires et une faiblesse généralisée. Dans de rares cas, la ré-

action peut être sévère, voire fatale, faisant suite à une défaillance cardiovasculaire ou neurologique grave (27).

- **une élévation des enzymes hépatiques**, généralement de courte durée et spontanément réversible sans interruption de traitement. De rares cas d'effets indésirables hépatiques graves et de grade  $\geq 3$  ont été observés (Tableau 4) (27).
- **des infections**, essentiellement pulmonaires, pouvant aller jusqu'au choc septique, et au décès (grade  $\geq 4$ ) (27).
- **des événements neurologiques** qui occupent une place particulière de par leur fréquence, et leur impact sur la surveillance. Dans l'étude MT103-211, 51,9 % des patients de l'échantillon ont présenté des troubles du système nerveux (24). Les effets neurologiques les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10$  % des patients) étaient des **étourdissements et des tremblements**. Les autres effets neurologiques fréquents ( $\geq 1$  % et  $< 10$  %) incluaient **encéphalopathie, aphasie, paresthésie, convulsions, trouble cognitif, état confusionnel, désorientation et troubles de la mémoire**. Des événements indésirables graves (EIG) d'origine neurologique sont survenus chez environ 16,4 % des patients de l'échantillon; les plus fréquents correspondaient à des tremblements, des états confusionnels et des encéphalopathies sévères dont une fatale.

Le taux d'événements neurologiques était plus élevé chez les patients âgés.

Par ailleurs, la présence d'antécédents de maladie et de symptômes neurologiques est associée à un taux plus élevé d'événements neurologiques en cas de traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).

Le délai médian de survenue d'un événement neurologique après une première administration de la molécule **était de 9 jours**.



Outre ces anomalies notables relayées par l'étude, d'autres effets indésirables sont possibles, et détaillés dans le tableau suivant (Tableau 3) :

**Tableau 3 : Liste des effets indésirables du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) (23).**

<b>Effets indésirables BLINCYTO®</b>		
<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>
Infections et infestations	<b>Infection</b> bactérienne, virale, fongique	Sepsis Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	<b>Neutropénie fébrile</b> Anémie Neutropénie Thrombopénie Leucopénie	Leucocytose Lymphopénie
Affections du système immunitaire	<b>Syndrome de relargage des cytokines</b>	Tempête de cytokines Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hypomagnésémie Hyperglycémie Diminution de l'appétit	Hypophosphatémie Hypoalbuminémie Syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques	Insomnie	État confusionnel Désorientation
Affections du système nerveux	<b>Céphalées Tremblements Vertiges</b>	Encéphalopathie Aphasie Paresthésies Convulsions Troubles cognitifs Troubles de la mémoire
Affectations cardiaques		Tachycardie
Affectations vasculaires	Hypotension	
Affectations respiratoires	Toux	
Affections gastro- intestinales	Nausée Vomissement Constipation Diarrhée Douleurs abdominales	
Affectations cutanées	Rash Anaphylaxie	
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales Extrémités douloureuses Arthralgies Douleurs osseuses	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<b>Pyrexie, frissons</b> Œdème périphérique Fatigue Douleur thoracique	
Investigations	Augmentation ASAT, ALAT	Diminution des Ig Augmentation de la bilirubinémie Élévation des enzymes hépatiques

**Tableau 4 : Grade OMS des effets indésirables (27).**

<b>Classification OMS des toxicités de la Chimiothérapie</b>					
	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Signes Cliniques</b>					
<b>Hémorragie</b>	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
<b>Muqueuse buccale</b>	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
<b>Nausées vomissements</b>	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un traitement	Vomissements incoercibles
<b>Diarrhée</b>	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable nécessitant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
<b>Constipation</b>	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
<b>Rythme cardiaque</b>	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
<b>Fonction cardiaque</b>	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
<b>Neuropathie périphérique</b>	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
<b>Toxicité cutanée</b>	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
<b>Chute des cheveux</b>	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
<b>Signes infectieux</b>	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
<b>Biologie</b>					
<b>Hémoglobine (g/l)</b>	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
<b>Leucocytes (10<sup>9</sup>/l)</b>	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
<b>Granulocytes (10<sup>9</sup>/l)</b>	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
<b>Plaquettes (10<sup>9</sup>/l)</b>	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
<b>Créatinine</b>	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
<b>ASAT/ALAT</b>	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
<b>Bilirubine</b>	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

## **IV. ÉTAT DES LIEUX DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX EN HAD**

### **A. Les Plans Cancers**

#### **1. Plan Cancer 2003-2007**

Les premières chimiothérapies réalisées à domicile apparaissent au début des années 90. Ce nouveau mode de traitement fait suite à une augmentation significative de l'incidence des cancers qui sature les plateaux techniques et augmente les dépenses de santé relatives aux soins oncologiques. L'administration de chimiothérapie à domicile (CAD) est l'une des priorités du plan cancer 2003-2007 qui entend faciliter son recours, et plus généralement le recours aux soins à domicile (28). Cette mesure s'inscrit dans une volonté de soulager les établissements de santé en limitant le recours systématique à l'hospitalisation conventionnelle.

L'émergence de ce nouveau mode de prise en charge s'accompagne d'impératifs médico techniques et impose un cadre réglementaire visant à garantir la qualité et la sécurité des soins.

#### **2. Plan Cancer 2009-2013**

Le Plan cancer 2009-2013 s'inscrit dans la continuité du plan précédent et ouvre de nouvelles voies (29).

Il est structuré autour de cinq axes (recherche, observation, prévention-dépistage, soins, vivre pendant et après le cancer), 30 mesures et 118 actions. Sa stratégie repose sur trois grands thèmes transversaux qui visent à :

- Mieux prendre en compte les inégalités de santé pour assurer plus d'équité et d'efficacité dans l'ensemble des mesures de lutte contre les cancers ;
- Stimuler l'analyse et la prise en compte des facteurs individuels et environnementaux pour personnaliser la prise en charge avant, pendant et après la maladie ;
- Renforcer le rôle du médecin traitant à tous les niveaux de la prise en charge afin d'améliorer la qualité de vie pendant et après la maladie.

Le Plan Cancer a largement œuvré au renforcement de la qualité et de la sécurité des soins sur l'ensemble du territoire. Des organisations ont été adaptées pour la prise en charge des enfants

atteints de cancer, des patients âgés ainsi que des personnes atteintes de cancers rares. L'accès à la médecine personnalisée et la participation aux essais cliniques ont également progressé. Le Plan Cancer s'est engagé dans des voies nouvelles pour soutenir les innovations thérapeutiques et accompagner la recherche, notamment dans le domaine de la génomique. L'année 2009 a vu la généralisation du programme de dépistage organisé du cancer colorectal sur l'ensemble du territoire.

Afin d'assurer une continuité des parcours des patients, les programmes personnalisés de soins et de l'après cancer ont été expérimentés.

La coordination entre équipes hospitalières et intervenants de ville, en particulier les médecins traitants, demande toutefois à être renforcée. Une démarche de détection précoce des besoins sociaux et d'accompagnement a été mise en place. Cependant, la prise en compte du retentissement de la maladie et des traitements sur la vie sociale et professionnelle reste à améliorer. Les efforts sont également à poursuivre pour mieux comprendre les inégalités face au cancer et agir plus efficacement pour les réduire.

### 3. Plan Cancer 2014-2019

Cette dernière version du plan cancer va plus loin dans les efforts engagés par le plan précédent (30) en faisant de la lutte contre les inégalités et la perte de chance face à la maladie, la priorité numéro une.

Les adolescents et jeunes adultes atteints de cancer font l'objet d'une attention particulière, à travers quatre grandes thématiques qui visent à :

- garantir des prises en charge adaptées et de qualité, prenant en compte les spécificités de la cancérologie pédiatrique et du jeune adulte
- favoriser l'accès à la recherche et à l'innovation, en développant les centres dédiés aux essais de thérapies ciblées
- mieux accompagner l'enfant et ses proches autour du cancer, par le biais de mesures permettant de maintenir le lien avec la scolarité
- préparer l'après-cancer grâce à un suivi spécialisé

Le président de la République s'est vu remettre par l'INCa le cinquième rapport du Plan cancer 2014 – 2019 qui entre dans sa dernière année de mise en œuvre. Il constate des avancées concrètes bénéficiant aux patients, mais également à l'ensemble des concitoyens, dans les différents champs d'intervention de l'Institut (prévention, dépistage, recherche, offre de soins et recommandations).

## **B. Réglementation et recommandations de bonnes pratiques**

### **1. Critères ANAES de 2003**

A la demande de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) publie en 2003 **des recommandations sur les critères d'éligibilité des patients pour la réalisation de la chimiothérapie à domicile** (31). Ces recommandations visent à garantir une qualité et une sécurité des soins similaires à l'hospitalisation conventionnelle.

Concernant la réalisation d'une chimiothérapie au domicile du patient, l'ANAES préconise la simplicité et la sécurité de l'administration du médicament.

Le protocole d'administration doit être simple dans sa réalisation au domicile du malade et harmonisé à l'échelle régionale. Il sera également extrait du thésaurus de l'établissement de santé rattaché.

La chimiothérapie doit impérativement être inscrite sur la liste de rétrocession des pharmacies hospitalières. Elle sera reconstituée et préparée au sein d'unités de préparation centralisées des établissements de santé et administrée par une Infirmière Diplômée d'État (IDE) habilitée, ayant reçu une formation spécifique en chimiothérapie.

Dans le cadre d'une chimiothérapie injectable, le premier cycle sera obligatoirement administré au cours d'une hospitalisation conventionnelle, afin de veiller à la bonne tolérance du traitement par le patient.

En l'absence de toxicité immédiate grave attendue, toute chimiothérapie anticancéreuse réalisée ou réalisable en hospitalisation de jour (HDJ) pourra être proposée dans le cadre d'une prise en charge à domicile; de ce fait, la liste des anticancéreux administrables au chevet des patients n'est donc pas figée.

Partant de ces principes, la décision de déléguer ou non l'administration de la molécule au domicile revient au médecin prescripteur en marge de la tenue d'une réunion de concertation pluriprofessionnelle (RCP). Il prendra en compte la stabilité physico chimique des préparations, la toxicité immédiate du traitement, l'existence de procédures d'urgence et n'oubliera pas d'informer au préalable le malade des risques potentiels.

L'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse au domicile peut être proposée au patient dans le cadre d'un projet thérapeutique qui devra répondre aux conditions bien définies par l'ANAES de 2003. Les impératifs suivants devront être respectés :

- Le recueil de ses préférences, ainsi que celles de l'entourage, après information loyale, claire et appropriée au sujet des modalités de réalisation, des bénéfices du traitement, et des éventuels risques encourus
- Le recueil du consentement éclairé
- L'évaluation du statut psychologique, en s'assurant de l'absence de troubles cognitifs ou psychologiques sévères et de nature à représenter un risque dans la conduite du projet de soins
- Son adhésion aux soins
- Une réévaluation régulière de l'état de santé du malade : le protocole sera suspendu en cas de dégradation somatique et/ou psychique susceptible de menacer la sécurité du sujet
- La disponibilité des professionnels de santé libéraux, avec recueil préalable de l'accord du médecin traitant
- La sécurité et l'hygiène du domicile

La prise en charge au domicile comprend également l'éducation du patient et de son entourage qui fera l'objet d'une réévaluation régulière.

Par ailleurs, l'ANAES recommande une coordination des différents intervenants, associée à une continuité des soins assurée 7j/7 et 24h/24 y compris les dimanches et jours fériés.

Compte tenu de leurs caractéristiques et de leurs attributions, les établissements d'HAD sont capables de prendre en charge une chimiothérapie au domicile d'un malade tout en respectant les impératifs médico techniques précités.

## 2. Arrêté du 20 décembre 2004 : vers plus de sécurité des soins

Suite à la diffusion des critères ANAES, les pouvoirs publics ont voulu préciser les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables au domicile, dans un arrêté du 20 décembre 2004 qui soumet leur dispensation à l'élaboration d'écrits comprenant (32) :

- les protocoles de soins, de surveillance, d'urgence et de conduite à tenir en cas d'effets indésirables
- Les procédures décrivant les modalités de transport et d'élimination des déchets

Cette démarche s'inscrit dans une logique de qualité et de sécurité de la dispensation des soins au domicile des malades.

## 3. HAS 2005 : l'HAD comme support incontournable

En 2005, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) publie une analyse sur les aspects économiques et organisationnels de la réalisation d'une chimiothérapie. Cette analyse compare les différents modes de prise en charge entre hospitalisation conventionnelle (complète ou de jour), hospitalisation à domicile et réseaux (33).

Cette publication dresse plusieurs constats :

- La réalisation de chimiothérapies au domicile ne peut s'effectuer que dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins, compte tenu des exigences en matière de qualité et de sécurité des soins. Toutefois, les anticancéreux restent majoritairement administrés à l'hôpital.
- L'analyse des données de la littérature révèle que le coût d'administration d'une chimiothérapie est globalement inférieur en HAD et en réseaux de soins comparé à l'hôpital. Le recours à l'externalisation présente également un impact sur l'activité hospitalière. Elle soulage les plateaux techniques par une diminution du nombre de séjours pour administration de traitements anticancéreux.
- Seize études, comparant l'administration de chimiothérapies à l'hôpital versus HAD, ne constatent aucune différence significative en matière de morbidité. Toutefois, cette conclusion sera interprétée avec prudence, car elle repose sur un faible niveau de preuve lié à la pauvreté de l'échantillon de patients inclus et à la présence de biais de sélection. Ces études penchent également en faveur de la prise en charge au domicile dans le cadre de la satisfaction du patient, même si les résultats des questionnaires de satisfaction sont d'ordre qualitatifs et non statistiquement significatifs.

- A titre d'exemple, l'étude de Boras et al (34) compare la compliance, la satisfaction et la qualité de vie des patients atteints de cancer colorectal qui reçoivent une chimiothérapie à base de Fluorouracil, à domicile ou en hôpital de jour (HDJ). L'étude s'appuie sur un essai contrôlé et randomisé. Dans l'échantillon, 45 patients reçoivent leur traitement à domicile, et 42 à l'hôpital. Au terme de l'analyse, il n'apparaît aucune différence en matière de toxicité du traitement et de qualité de vie entre les deux groupes, avec un niveau de satisfaction plus élevée chez les patients recevant leur traitement au domicile.

En marge de ces constats, la Haute Autorité de Santé (HAS) établit un carnet de recommandations qui encouragent l'essor des traitements anticancéreux à domicile.

En premier lieu, elle préconise le développement des chimiothérapies à domicile dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins en fonction de la faisabilité du protocole et de l'état de santé du patient. Elle recommande par ailleurs la rédaction de guides de bonnes pratiques en chimiothérapie visant à garantir la sécurité et la qualité des soins.

Pour finir, elle prône la nécessité de développer les réseaux de soins et les HAD sur le territoire en fonction des besoins de la population et plus spécialement au sein des zones géographiques dépourvus.

#### 4. De 2005 aux recommandations HAS 2013 : le recours à l'HAD encore sous exploité

Plusieurs rapports institutionnels évoquent la place de l'HAD dans le circuit d'administration des traitements anticancéreux injectables . Un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) rendu en 2010 prône un développement de l'offre de soins en HAD en permettant la réalisation de soins ponctuels comme la chimiothérapie, tout en préservant son caractère polyvalent.

La mesure 19.3 du plan cancer 2009-2013 prévoyait notamment la création de référentiels visant à encadrer l'administration de traitements anticancéreux en HAD (35). Dans un second temps, la mesure prônée fut suspendue en attendant de définir un nouveau périmètre d'activité de l'HAD.

En 2013, sous l'effet d'une baisse de l'activité en HAD, la DGOS accélère le développement de ce mode de prise en charge en fixant un objectif de doublement de l'activité à l'échéance 2018.



Un rapprochement eut lieu avec l'HAS afin d'évaluer la pertinence de la réalisation de chimiothérapies en HAD en reprenant les enjeux suivants (36) :

- Sur le plan financier : éviter les hospitalisations conventionnelles lorsque celles-ci ne sont pas nécessaires
- Sur le plan organisationnel : favoriser l'accès à la chimiothérapie à domicile pour l'ensemble des populations
- Sur le plan sanitaire : donner l'opportunité aux professionnels de santé d'orienter leurs patients vers ce type de prise en charge avec un rapport bénéfice risque favorable.

Cet état des lieux met en évidence le caractère sous exploité de l'administration des chimiothérapies en HAD comparé au rapport HAS de 2005. En effet, alors que le nombre d'HAD n'a fait que croître entre 2005 et 2011, passant de 123 à 305 établissements (soit une couverture de plus de 98% du territoire), seul 1 % des patients traités par chimiothérapie reçoivent leur traitement à domicile.

D'après la Fédération Nationale des Établissements d'Hospitalisation à Domicile (FNEHAD), l'activité de chimiothérapie en HAD reste anecdotique, comparée aux autres modes de prise en charge.

En 2011, cette activité représentait 1,6 % du nombre total de journées et 8,2 % des séjours sur 154 HAD au total.

A l'échelle du territoire national, la répartition de l'activité de chimiothérapie en HAD est très hétérogène. En effet, 3 établissements réalisent à eux seuls 57 % des journées en 2011, dont deux en Ile de France (AP-HP et Santé Service). De plus, l'activité reste peu diversifiée dans la mesure où quatre types de cancers dont trois hémopathies malignes représentent 61 % des séjours de chimiothérapie en HAD (myélome : 21,9 %, syndrome myélodysplasique : 13,2 %, leucémie myéloïde : 13,9 %, et tumeurs malignes du sein 7,2 %).

Selon l'HAS, HAD et hospitalisation conventionnelle sont comparables en matière de qualité et de sécurité de soins. Fort de ce constat, la Haute Autorité de Santé a souhaité mesurer le potentiel de montée en charge de cette activité et diligente en 2013 une vaste étude médico-économique et structurelle s'étalant sur une période de 2 ans.

## 5. HAS 2015 : la place de l'HAD confortée

Afin de répondre à la note de cadrage de 2013, l'HAS réalise en 2015 une analyse de revues de la littérature qui dresse plusieurs constats relatifs aux modalités d'organisation de la chimiothérapie en HAD. Cette enquête s'inscrit également dans la continuité des objectifs fixés par le plan cancer 2014-2019. Ce plan cancer prévoit « sur la base des recommandations de l'HAS, de charger les ARS d'un plan de montée en charge de l'hospitalisation à domicile (HAD) dans le champ du cancer pour la période 2015-2018 et d'organiser un maillage territorial pour répondre à un enjeu d'équité d'accès aux soins. » (37)

Le travail mené par la HAS dresse l'état des lieux suivant (38) :

- En 2014, la chimiothérapie en HAD reste peu développée, et répartie de manière inégale à l'échelle du territoire. 70 % des établissements d'HAD proposent une activité de chimiothérapie anticancéreuse. Toutefois, cette activité reste très hétérogène dans la mesure où 90 % des séjours dédiés à ce mode de prise en charge se concentrent sur un petit nombre d'établissements (Ile de France, Alpes, Limousin). Contrairement aux chiffres de l'hospitalisation classique, la chimiothérapie en HAD ne représente que 0,7 % de l'activité totale.
- Le sursaut récent de l'activité de chimiothérapie à domicile a eu lieu sous l'impulsion des hématologues grâce aux avancées thérapeutiques dans le domaine des hémopathies malignes, avec l'arrivée de traitements administrables par voie sous cutanée. Les molécules facturables en sus les plus fréquemment utilisées sont le BORTEZOMIB (VELCADE®) (52% des séjours HAD) et l'AZACITIDINE (VIDAZA®) (32 % des séjours).
- Les éléments moteurs du développement de cette activité sont communs aux différentes HAD, à savoir :
  - La volonté du médecin prescripteur, plus forte chez les hématologues que chez les oncologues en charge des tumeur solides. Cette volonté est souvent corrélée au niveau de saturation des Hôpitaux de Jour (HDJ) et à la fréquence des injections (très coûteuses et sources de déplacements itératifs du patient).

Les principaux freins retrouvés sont :

- La méconnaissance des prescripteurs des possibilités de réalisation de la chimiothérapie en HAD.

En oncologie, la plupart des praticiens ont recours à l'HAD pour prendre en charge leur patients en situation de fin de vie, ou opérer une surveillance de chimiothérapie dans le cadre de tumeurs métastatiques.

- Les lourdeurs logistiques et administratives peuvent entraver la réactivité des HAD dans la réalisation de chimiothérapies à domicile. Par ailleurs, il existe une réticence de la part des praticiens hospitaliers qui doivent assumer un temps de coordination supplémentaire non valorisé par leur établissement.
- Sur le plan économique, le coût d'une journée en HDJ ne varie pas en fonction de la complexité de la prise en charge. Ces dispositions tarifaires ne sont donc pas favorables à l'externalisation des chimiothérapies tant que les plateaux techniques ne sont pas saturés.
- La chimiothérapie en HAD est une activité déficitaire. Le codage des séjours HAD génère une valorisation économique insuffisante de l'activité de chimiothérapie qui fragilise l'équilibre financier de l'établissement. Certains protocoles s'accompagnent d'un déficit lors du séjour en raison du coût élevé de certaines molécules, en particulier celles non tarifées en sus. Les HAD à forte capacité peuvent amortir ce surcoût en diluant le déficit avec le reste de l'activité, contrairement aux établissements de taille intermédiaire qui risquent d'être pénalisés.
- De nombreuses études font état d'une similarité entre HAD et HDJ en matière de qualité et de sécurité des soins. Cependant, le bénéfice de la chimiothérapie en HAD pour les patients reste du domaine de la supposition. En effet, les études réalisées dans ce sillage n'ont pas pu établir de démonstration significative compte tenu de la faiblesse du niveau de preuve.
- Le médecin traitant occupe une place encore marginale au sein du circuit de prise en charge.

À travers ces constats, l'HAS conforte la place de l'HAD dans l'administration de certains traitements anticancéreux injectables, et souhaite encourager son développement.

Afin d'améliorer le fonctionnement de ce mode de prise en charge, les autorités sanitaires élaborent des recommandations qui sont ensuite déclinées à l'échelle nationale, régionale et locale.

Ces recommandations ont pour but :

- De prioriser le développement des chimiothérapies à domicile dans le domaine de l'hématologie sur l'ensemble du territoire et ce, pour les traitements administrés de manière fréquente par voie sous cutanée ou intraveineuse de courte durée au bénéfice des patients les plus fragiles. Pour ce faire, l'HAS recommande de se baser sur l'expérience du Limousin (39).
- De réaffirmer le rôle du médecin traitant au sein du circuit de prise en charge.
- De résoudre les problématiques rencontrées par les différents acteurs aussi bien sur le plan organisationnel, administratif, informatique et tarifaire.
- De renforcer la communication autour de ce mode de prise en charge et d'harmoniser les pratiques au sein du territoire, afin de donner accès à la chimiothérapie au domicile des patients qui souhaitent en bénéficier.

Au passage, l'HAS désigne la structure d'HAD comme seul établissement capable de répondre aux conditions de ressources, de technicité et d'encadrement qu'exige l'administration de traitements anticancéreux injectables au domicile du patient.

En conclusion, la Haute Autorité de Santé recommande le recours à l'HAD pour toute réalisation de chimiothérapie à domicile.

## 6. Le Projet Régional de Santé Grand Est 2018 – 2028 : vers une logique de parcours de santé

Dans le projet régional de santé (PRS) du Grand Est de 2018-2028, l'ARS détaille les grands axes stratégiques qui animeront la politique de santé de la prochaine décennie. Parmi les priorités de cette feuille de route, l'ARS entend accélérer l'externalisation de la chimiothérapie en encourageant le recours aux établissements d'HAD par le biais de filières bien identifiées et par la création de parcours de santé. Un parcours de santé correspond à la prise en charge globale, structurée et continue des patients, au plus près de chez eux. Il réunit des professionnels de santé et sociaux qui s'organisent de manière coordonnée, concertée et décloisonnée. En plus de soulager les plateaux techniques hospitaliers, la prise en charge en HAD répond à cette logique de parcours, applicable dans le secteur des soins oncologiques et de la chimiothérapie.

## C. HAD

### 1. Définition - Historique

Le premier établissement d'Hospitalisation à Domicile voit le jour à Paris en 1957, 12 ans après une première expérience aux États Unis en 1945 baptisée « Home Care » et menée à l'initiative du Dr Bluestone de l'hôpital Montefiore à New York.

Elle obtient une reconnaissance légale grâce à la loi hospitalière du 30 Novembre 1970.

La loi n°91-748 du 31 juillet 1991 ancre définitivement l'HAD comme alternative à l'hospitalisation conventionnelle (40).

Le circulaire DH/E02/2000/295 du 30 Mai 2000 stipule que l'HAD permet de dispenser à des sujets atteints de pathologies graves, aiguës et chroniques, évolutives et/ou instables, des soins médicaux et paramédicaux de manière continue et coordonnée (41) .

La prise en charge en HAD doit faire l'objet d'une prescription d'un médecin hospitalier ou qui exerce une activité libérale. Elle permet de délivrer des soins différents de ceux dispensés habituellement au domicile du patient, de par leur complexité et leur fréquence, tout au long d'une période limitée mais révisable en fonction de l'état de santé du patient (42).

Depuis la loi « Hôpital Patients Santé Territoire » de 2009, l'HAD est reconnue comme un mode d'hospitalisation à part entière. A ce titre, le développement de son activité de soins sur un territoire déterminé fait l'objet d'une autorisation de l'Agence régionale de Santé (ARS).

A l'image des établissements hospitaliers classiques, les établissements d'HAD doivent répondre aux mêmes impératifs de qualité et de sécurité des soins régis par le cahier des charges réglementaire. Ces établissements sont certifiés par l'HAS selon les mêmes thématiques et critères et sont soumis aux mêmes indicateurs de qualité et sécurité des soins : lutte contre les infections nosocomiales, traçabilité des actes et prescription dans le dossier du patient, prise en charge de la douleur, etc.

Les HAD ont l'obligation d'assurer une continuité des soins 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 (43).

Depuis 2012, les établissements d'HAD, qu'ils soient publics ou privés, ont l'autorisation d'intervenir en établissement social ou médico-social avec hébergement (40).

Le patient est admis en HAD une fois son accord obtenu. Sa prise en charge s'intègre dans le cadre d'un projet thérapeutique qui a pour vocation, de coordonner l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans les soins et dont les rôles sont clairement définis et détaillés dans le paragraphe ci-dessous (44) :

- Le médecin hospitalier : prescripteur de la prise en charge en HAD, il participe, en lien étroit avec le médecin coordonnateur de l'HAD, à l'élaboration d'un projet thérapeutique conforme aux objectifs de prise en charge, et construit à partir d'informations médicales transmises en amont. Il s'engage à assurer le suivi spécifique du malade et devra répondre à l'éventuelle nécessité de nouvelle hospitalisation conventionnelle.
- Le médecin traitant (MT) : Le législateur a placé le médecin traitant comme référent de la prise en charge en HAD. Il assure le suivi médical du patient et réévalue son état de santé de manière régulière. Son accord préalable est obligatoire en amont de toute admission.
- Le médecin Coordonnateur (MEDCo) : Il détient un rôle clé dans le fonctionnement de l'établissement en étant responsable de la prise globale du patient. Il travaille de concert avec le médecin prescripteur à la rédaction d'un projet thérapeutique conforme aux objectifs fixés. Il est chargé d'émettre un avis médical sur une éventuelle admission, assure la coordination entre les médecins libéraux et hospitaliers en charge du malade, veille au bon déroulement des soins, et occupe un rôle de formateur auprès des équipes soignantes. Il est le garant de la bonne exécution du protocole de soins.
- Les cadres ou infirmiers coordinateurs (IDECO) : ils sont chargés d'évaluer le malade et d'assurer la coordination des soins auprès de l'équipe paramédicale en lien étroit avec le médecin coordonnateur de l'HAD. Leur rôle sentinelle permet d'alerter les équipes de soins en cas d'anomalies relatives à l'état de santé du malade ou à l'organisation de sa prise en charge.
- Les infirmiers : ils sont chargés d'exécuter les protocoles de soins conformément aux directives du projet thérapeutique. Les informations médicales nécessaires au suivi seront systématiquement transmises à l'équipe de coordination. Ces infirmiers sont, soit salariés de l'établissement HAD, soit exercent en tant que soignants libéraux. Dans le second cas, ils s'engagent par le biais d'une convention à respecter les pratiques de l'établissement.

- Les acteurs sociaux : ils évaluent la situation socio-économique du patient et identifient d'éventuels besoins qui feront l'objet de démarches de mise en œuvre adaptées en vue d'un retour à domicile dans des conditions de sécurité optimales.
- Les psychologues : par l'écoute et le dialogue, ils jouent un rôle essentiel auprès des patients et leur entourage. Leur vigilance permet de dépister les situations de vulnérabilité psychologique. Les actions menées visent à réduire le taux de réhospitalisation en luttant contre l'épuisement des aidants, reconnu comme élément de fragilité, source de rupture de maintien au domicile.
- Les kinésithérapeutes : ils interviennent dans le cadre de la prise en charge rééducative, en lien étroit avec les ergothérapeutes.
- Les ergothérapeutes : ils aident le patient à retrouver ou préserver son autonomie dans les activités de la vie quotidienne, grâce à des techniques de mise en situation qui complètent le travail de rééducation. Ils renforcent la sécurité du patient en proposant des aménagements de son domicile qui participent à la réduction du risque de chute. .

D'autres professionnels peuvent intervenir au chevet du patient en HAD ; citons pour exemple les aides-soignants qui réalisent les soins d'hygiène et de confort, ou les auxiliaires de vie qui aident dans les situations de la vie quotidienne.

Grâce à l'implication de l'ensemble des acteurs de santé dans un cadre réglementaire, conforme aux exigences de qualité et de sécurité des soins, l'HAD offre une prise globale et pluridisciplinaire qui permet de raccourcir la durée d'une hospitalisation conventionnelle, voire de l'éviter (40).

## POUR QUI ?



Quel que soit votre âge



Si vous êtes atteint  
d'une maladie grave, aiguë  
ou chronique



Que vous soyez chez vous,  
en Ehpad ou dans  
un établissement social  
ou médico-social

## COMMENT ?



**Prescription**

1

par votre médecin  
traitant ou  
par le médecin  
hospitalier



**Évaluation**

2

de votre état de santé  
et de votre domicile  
par des professionnels  
de l'HAD



**Mise en place  
au domicile**

3

après accord  
de votre médecin  
traitant



**Réalisation  
des soins**

4

par des professionnels  
de santé comme si  
vous étiez à l'hôpital

## QUELLES GARANTIES ?

**24 H / 24  
7 J / 7**

Continuité  
des soins



100 % des soins  
sont pris en charge par  
l'Assurance Maladie



Charte  
du patient  
hospitalisé



Qualité/sécurité  
certifiées par la Haute  
Autorité de Santé

Figure 9 : Définition de l'HAD (40)



## 2. Organisation d'une chimiothérapie en HAD : règles générales

La typologie des soins délivrés en HAD peut être classée en trois catégories.

- Soins ponctuels: soins techniques et complexes pour une durée préalablement déterminée et susceptibles d'être fréquemment répétés chez des patients présentant une pathologie instable (chimiothérapie à titre d'exemple).
- Soins continus: soins plus ou moins complexes, des soins de nursing, de maintien et d'entretien de la vie sur une période préalablement non déterminée, chez des patients souffrant d'une pathologie évolutive (prise en charge palliative à titre d'exemple).
- Réadaptation au domicile : réadaptation à la suite d'une phase aiguë d'une pathologie neurologique, cardiaque, orthopédique ou d'une polyopathie pour une durée déterminée.

L'administration d'une chimiothérapie à domicile peut relever de soins ponctuels ou continus si elle s'associe à d'autres modes de prise en charge et/ou si l'indice de Karnofsky (IK) est inférieur à 50 %, avec mobilisation des équipes soignantes et de moyens logistiques bien définis autour de la prise en charge du patient (Annexe 1).

La chimiothérapie en HAD a pour principal enjeu d'importer et réorganiser la chaîne de soins de l'hôpital vers le domicile tout en garantissant le même niveau de qualité, de sécurité et de traçabilité des actes réalisés (45).

En vertu de cette logique, le respect des impératifs précités impose un cahier des charges strict qui repose sur plusieurs étapes bien définies conformément à la circulaire N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 :

- La décision de la prise en charge de la chimiothérapie en HAD est prise par le médecin prescripteur référant en oncologie, après avoir défini le plan de traitement du patient en RCP, et ce, au terme d'une réflexion impliquant l'évaluation de la balance bénéfique et risque. Une fois le consentement du patient recueilli, les informations médicales relatives à la prise en charge sont transmises à l'HAD affiliée au territoire de domiciliation du patient.
- Une fois la demande de prise en charge entre les mains de l'HAD correspondante, le cadre de santé ou l'infirmier coordinateur se rend au chevet du malade et réalise l'évaluation du patient. Cette évaluation détermine la faisabilité ou non de l'administration du traitement anticancéreux au domicile.

- Le médecin coordonnateur valide ou non l'admission en HAD en tenant compte de l'évaluation du patient et sur les conclusions d'un entretien mené avec le médecin prescripteur. Il encadre le fonctionnement médical et veille à la bonne exécution du plan de traitement transmis par le médecin prescripteur.
- Le médecin coordonnateur informe ensuite le médecin traitant (MT) de la demande d'admission en HAD. Ce dernier donne ou non son accord pour la réalisation de la chimiothérapie à domicile et supervisera le suivi clinique de son patient.
- La pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'HAD ou conventionnée vérifie la validation médicale des prescriptions et prépare la chimiothérapie destinée à externalisation.
- Le transport de la chimiothérapie au domicile du patient est soumis à des règles strictes. Il est formalisé sur un bon de transport spécifique, et sécurisé par un contenant isotherme équipé d'un enregistreur de température. Il peut être réalisé par un infirmier salarié de la HAD ou un infirmier libéral, par un autre intervenant salarié de la HAD (aide-soignant, coursier) ou par un transporteur conventionné.
- La première administration de la chimiothérapie doit obligatoirement être réalisée dans l'établissement de santé du médecin prescripteur afin de vérifier sa bonne tolérance par le patient. Une fois la première chimiothérapie validée, le prescripteur planifie le prochain cycle, transmet l'information à la PUI et informe le médecin coordonnateur de la possibilité d'admission en HAD.
- A chaque nouveau cycle, un examen clinique et une analyse biologique sont pratiqués avant de valider l'administration du traitement au patient. Cette administration reçoit ensuite une validation administrative sous la forme d'un OK CHIMIO.
- Dès validation, la molécule est administrée au patient, à son domicile, par un opérateur qualifié (IDE salarié de l'établissement HAD ou exerçant une activité libérale), après avoir réalisé une ultime évaluation clinique. L'opérateur s'assurera de l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux. En cas d'effets indésirables immédiats lors de l'administration, l'IDE doit disposer d'une procédure de recours médical graduée en fonction de la sévérité de la toxicité médicamenteuse.

### 3. Réglementation en soins de cancérologie et circuit du médicament

L'administration de traitements anticancéreux impose aux établissements de santé de disposer d'une autorisation spécifique, et d'être membre d'un réseau régional ou territorial de cancérologie reconnu par l'Institut National du Cancer (INCa), conformément aux dispositions de l'article R6123-88 du Code de Santé Publique (CSP) (44).

Concernant les établissements d'HAD, la réglementation précise les obligations suivantes :

- Les HAD rattachées à un établissement hospitalier titulaire d'une autorisation spécifique d'activité en chimiothérapie sont habilitées à pratiquer ce type de prise en charge, à condition que ladite autorisation mentionne la possibilité de réaliser cette activité au sein d'une structure d'HAD.
- Les HAD non rattachées à une structure hospitalière doivent être titulaires d'une convention d'association avec un établissement de santé prescripteur, afin de disposer de l'habilitation à pratiquer cette prise en charge, à condition que l'établissement soit membre d'un réseau territorial reconnu par l'INCa (36).
- La chimiothérapie est prescrite par un médecin de l'établissement rattaché ou associé par convention à l'HAD, après recueil du consentement libre et éclairé du patient conformément aux dispositions de **l'article R 4127-36 du Code de santé publique** (46).

Au sujet des modalités de dispensation des chimiothérapies au sein de l'HAD, deux situations existent selon que l'établissement dispose ou non d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) :

Les établissements disposant d'une PUI assure la préparation et la délivrance de la chimiothérapie au domicile des patients admis en HAD.

Quant aux établissements dépourvus de PUI, l'approvisionnement des chimiothérapies peut être réalisé par un établissement autorisé, sous réserve d'une union par convention qui stipule les modalités de dispensation, de traçabilité, de transport, de conservation du traitement, et à condition de signer un contrat de bon usage du médicament (45).

Par ailleurs, la préparation des molécules cytotoxiques doit être réalisée au sein d'une Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies (UCPC), afin de respecter la protection du personnel, du produit et l'environnement. L'élimination des déchets, quant à elle, est soumise à une réglementation détaillée dans la circulaire du 13 février 2006 éditée par le ministère de la Santé et des Solidarités (47).

#### 4. Tarification

Depuis 2005, les établissements d'HAD bénéficient d'un financement par la sécurité sociale qui applique une tarification par activité (T2A). Le coût d'une prise en charge en HAD est financé à la journée.

Le séjour d'un patient en établissement HAD est défini par la période de soins entre le jour de l'admission et le jour de sortie du malade.

Chaque séjour en HAD est découpé en séquences. Chaque séquence est déterminée par trois variables (48) :

- Le mode de prise en charge principal (MPP) qui nécessite la consommation de ressources la plus importante.
- Le mode de prise en charge associé (MPA)
- L'indice de Karnofsky (IK) qui détermine le degré de dépendance du patient (Annexe 1) (49).

La combinaison de ces trois variables génère un indice de pondération intermédiaire, multiplié ensuite par un coefficient de durée de séquence, dégressif au fil du temps, pour donner un indice de pondération total (IPT). Cet IPT détermine le tarif journalier de l'HAD.

Chaque séquence est classée dans un groupe homogène de tarif (GHT) qui comprend les honoraires des médecins (MedCo et MT) et des professionnels paramédicaux, la réalisation des bilans biologiques, la fourniture de traitements, de matériels médicaux et le transport sanitaire.

La chimiothérapie anticancéreuse est codée dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (code 05) en tant que mode de prise en charge principal (MPP).

Ce mode de prise en charge comporte un examen clinique, une vérification du bilan biologique avant administration de la chimiothérapie, l'administration de cette même chimiothérapie, la surveillance et le traitement des effets secondaires durant la période d'administration.

La chimiothérapie administrée doit appartenir à un protocole thérapeutique conforme à son AMM ou aux recommandations de l'HAS et de l'INCa.

Il est possible de réaliser le codage du mode de prise en charge de manière discontinue lorsque l'intervalle entre deux administrations de traitement anticancéreux est supérieur à 5 jours.

La plupart des chimiothérapies font partie des molécules onéreuses. Leur tarif peut être financé par l'Assurance Maladie en sus de la prise en charge, lorsque celles-ci appartiennent à une liste de spécialités pharmaceutiques recensées par l'arrêté du 28 octobre 2014.

## 5. Activité de l'HAD en 2017

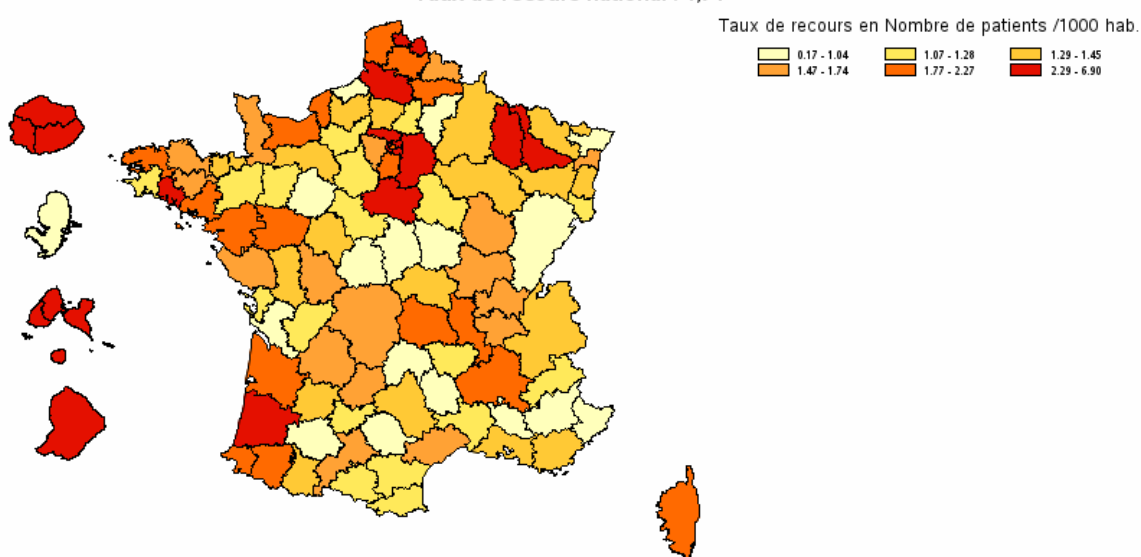
Dans son rapport d'activité 2017, la Fédération Nationale des Établissements d'Hospitalisation À Domicile (FNEHAD) fait état de 291 établissements d'HAD présents sur le territoire national, dont 40% de structures publiques, 40% d'établissements privés à but non lucratif et 20 % de structures privées commerciales (50). Ces établissements ont permis l'accueil de 115 778 patients, ce qui représente une augmentation de 5,4 % par rapport à l'année précédente. Le coût moyen d'une journée en HAD s'élève à 199,7 euros pour l'Assurance Maladie.

A l'échelle nationale en 2017, le taux de recours à l'HAD s'élève à 21,3 patients pris en charge par jour pour 100 000 habitants, contre 20,2 patients en 2016; l'hétérogénéité reste importante entre les régions, même si le taux global de couverture tend à progresser au fil des années.

Toutefois, ces chiffres restent éloignés de l'objectif national de 30 à 35 patients en HAD pour 100 000 habitants fixé par la circulaire du 4 décembre 2013 (51).

### Taux de recours HAD par Territoire de Santé - séjours 2017/pop. 2015 - Standardisé

Ensemble de l'activité -  
Taux de recours national : 1,74



**Figure 10 :** Taux de recours en HAD par territoire de santé (50)

L'âge moyen des patients pris en charge en HAD en 2017 est de 60,4 ans. 59,4 % des journées concernent des malades avec un degré élevé de dépendance (IK < 40%).

La proportion de demandes d'HAD émanant du secteur hospitalier continue de progresser, avec un taux de 64% en 2017 contre 55 % en 2015. 56 % des patients restent à leur domicile à l'issue de la fin de leur séjour en HAD.

Concernant le mode de prise en charge principal, les pansements complexes et les soins palliatifs dominant, avec respectivement 28 % et 25 % des journées d'HAD.

En 2017, la chimiothérapie anticancéreuse en HAD s'élève à près de 159 000 journées et concerne 6 000 patients. Cela ne représente que 3 % des journées d'HAD toutes pathologies confondues et 5 % des patients sous chimiothérapie pris en charge dans l'ensemble des structures hospitalières (MCO et SSR inclus). La chimiothérapie en HAD est principalement développée en Île-de-France et en Auvergne-Rhône-Alpes. Alors que ces deux régions enregistrent respectivement près de 20 % et 12 % de l'ensemble des journées d'HAD (toutes pathologies confondues), elles réalisent 34 % et 23 % des journées pour ou avec chimiothérapie. L'activité de chimiothérapie à domicile en HAD se concentre principalement sur l'hématologie pour près de 61% du nombre de journées et les cancers du sein pour 14% des journées. Ces chiffres sont à pondérer avec les différences de protocoles entre les pathologies traitées, certaines nécessitant la poursuite de la chimiothérapie en cures prolongées, d'autres en cures courtes (52).

Selon les données du PMSI des HAD (PMSI-HAD) de 2016, la chimiothérapie anticancéreuse ne représente que 2% des journées d'HAD en région Grand Est. Ce taux est sensiblement figé depuis 2015.

D'après l'institut ORFEE-HAD, qui recueille les données d'activités des HAD à des fins d'analyses, seules 8 HAD ont réalisé une activité de chimiothérapie à domicile en 2018 dans la région Grand Est (Tableau 5).

**Tableau 5 : Données ORFEE-HAD de l'activité de chimiothérapie à domicile en Grand Est (53).**

	Nombre de structures	de Nombre de séjours	de Nombre du 1 <sup>er</sup> ETB	Part du 1 <sup>er</sup> ETB
2015	9	61	44	72%
2016	10	171	137	80%
2017	8	196	160	81%
2018	8	223	147	66%

Enfin, selon un sondage de 2017 commandé par la FNEHAD, 50 % des médecins généralistes estiment que l'HAD est encore trop peu connue des soignants libéraux ; une tendance déjà entrevue par l'HAS en 2015 dans son rapport sur l'état des lieux de la chimiothérapie en HAD.

#### **D. L'HADAN et ses partenaires**

Dans ce chapitre, nous allons revenir plus en détail sur l'établissement d'Hospitalisation à Domicile de l'Agglomération Nancéienne (HADAN) et ses partenaires, le Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine et le service d'hématologie du CHRU de Nancy, qui participèrent à l'élaboration de différents parcours de surveillance et d'administration de traitements anticancéreux injectables en HAD.

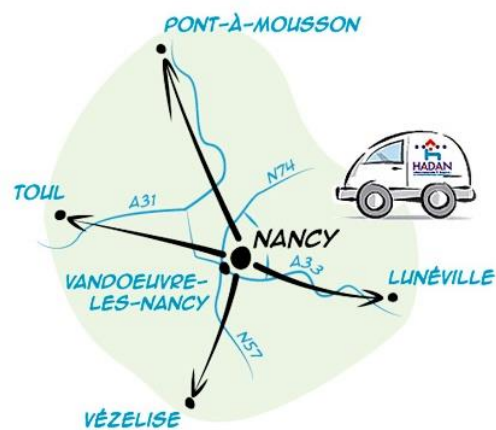
##### **1. Présentation de l'établissement**

L'Hospitalisation à Domicile de l'Agglomération Nancéienne (HADAN) est un établissement de santé autorisé par l'ARS. Sa création est le fruit d'une initiative conjointe du CHRU de Nancy, de la Polyclinique de Gentilly et de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL). Il s'agit d'un établissement privé à but non lucratif, à statut juridique associatif soumis à la loi Association de 1901. L'HADAN est membre de la FNEHAD et du Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine.

L'établissement s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. L'HADAN a été certifié A en juillet 2016 par la HAS (54).

L'HADAN emploie plusieurs corps de métier qui participent à la prise en charge des patients. En juin 2019, l'effectif médical et paramédical compte 6 médecins généralistes coordonnateurs, 1 pharmacien, 1 cadre de santé, 5 sages-femmes, 17 infirmières de coordination, 6 infirmières de soins, 13 aides-soignants, 4 ergothérapeutes, 3 assistantes sociales, 2 psychologues et 1 diététicienne.

Son organisation repose sur un territoire d'intervention. Situé au départ de Vandœuvre-lès-Nancy, le secteur géographique englobe la Communauté Urbaine du Grand Nancy et s'étend sur un périmètre reliant les communes de Pont-À-Mousson, Lunéville, Vézelize, Toul et leur périphérie (Fig 11).



**Figure 11 : Secteur d'intervention de l'HADAN (55).**

Depuis 2011, l'HADAN prend en charge l'externalisation de plusieurs chimiothérapies, parmi lesquelles : l'AZACITIDINE (VIDAZA®) pour le traitement du syndrome myélodysplasique et le BORTEZOMIB (VELCADE®) pour le traitement du myélome multiple. Nous reviendrons plus en détail sur ce point dans le chapitre consacré à l'élaboration des parcours patients.

En 2018, la file active de malades comptait une moyenne de 141 patients/journée.

Les modes de prise en charge sont variés. En 2018, les principaux motifs d'admission sont représentés par les soins palliatifs et les soins de support (37 %), les pansements complexes (18%), la rééducation orthopédique (13 %) et la chimiothérapie (10 %).



Depuis mai 2019, l'HADAN bénéficie d'une extension de territoire avec l'ouverture d'une antenne dans la commune de Joeuf, qui offre un rayonnement d'activité jusqu'au Nord de la Meurthe et la Moselle, et une partie des départements limitrophes. L'antenne compte 3 IDE de coordination, 3 sages-femmes et 1 aide-soignante. Un médecin généraliste coordonnateur est détaché sur site. Les premières externalisations de chimiothérapie débuteront prochainement sur ce nouveau territoire.

## 2. Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine

Dans la continuité de la réforme territoriale de 2014 qui a donné naissance à la région Grand Est, les réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Lorraine (ONCOLOR) et de Champagne-Ardenne (ONCOCHA) ont fusionné le 1<sup>er</sup> janvier 2019 pour devenir le Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est (RRCGE). Son organisation garde la même forme que les réseaux préexistants, chacun étant membre fondateur de ce nouveau réseau harmonisé. Les 3 RRC conservent leurs fonctions de coordination des soins sur un ensemble de structures proches, ainsi que de surveillance de l'application des protocoles et référentiels régionaux (56).

Le Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine, anciennement appelé ONCOLOR, est le réseau de santé en cancérologie de la région Lorraine, référencé par l'INCa. Il œuvre pour l'amélioration de la qualité des soins dispensés aux patients atteints de cancer. Sa création date de 1993. En 1998, il reçoit l'agrément de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH). Ses principales missions consistent à promouvoir et améliorer la qualité des soins en cancérologie.

Sous l'impulsion des plans de mobilisation nationale contre le cancer, le réseau porte de nouvelles ambitions, en mettant l'accent sur l'externalisation des soins en cancérologie (35) (37). En réponse à la volonté des patients, le réseau élabore un cadre d'organisation de la prise en charge des chimiothérapies à domicile (CAD) en HAD en s'appuyant sur les données de la réglementation.

Ce cadre exige un certain nombre de conditions permettant de satisfaire aux mêmes impératifs des établissements de santé conventionnels concernant la qualité et la sécurité des soins. Il est défini par une charte et un modèle de convention écrits et validés par l'ARS.

La charte du Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine détaille les modalités d'organisation de la CAD retenues pour la région Lorraine. La charte correspond à un engagement moral, signé par chacun des professionnels qui participent à la réalisation de la CAD (57).

La convention est un texte d'ordre réglementaire qui décrit le circuit de la CAD et définit les rôles de chaque intervenant. Elle est signée par chaque professionnel de santé engagé dans la prise en charge du patient et par l'établissement de santé organisateur de la CAD.

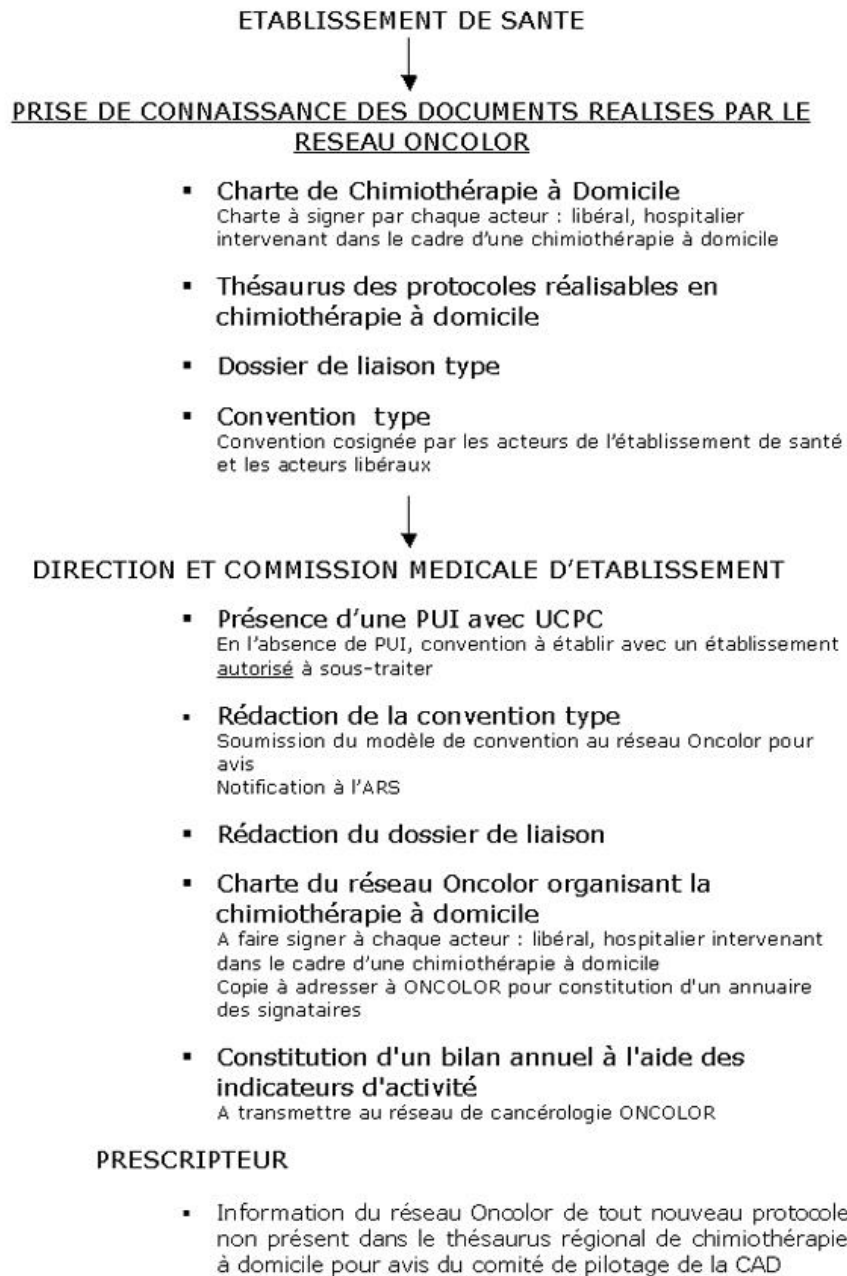
Dans le cadre du développement d'une chimiothérapie à domicile, les professionnels de santé doivent s'appuyer sur le thésaurus des protocoles de chimiothérapie au domicile du malade. Ce thésaurus liste les molécules jugées externalisables par un comité de pilotage composé de professionnels de santé issus du terrain (médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens et personnels infirmiers). Le comité de pilotage se base sur les travaux des instances nationales (INCa) et des sociétés savantes, en accord avec les professionnels de santé et sous l'égide de l'ARS.

Les professionnels de santé doivent impérativement créer un dossier de liaison comprenant les éléments suivants :

- Les coordonnées utiles
- Le calendrier prévisionnel de la prise en charge des patients
- Les documents relatifs à l'information du patient sur le circuit d'organisation de la chimiothérapie et sur les données relatives au traitement administré
- Le recueil du consentement du patient pour la réalisation d'une chimiothérapie à domicile
- Les documents destinés aux professionnels de santé et relatifs au traitement externalisé (procédures, conduites à tenir, modalités de surveillance)
- Les documents relatifs à la prise en charge du patient (fiches de liaison, résultats biologiques récents, ordonnances de prescription).

Ce dossier de liaison est essentiel au partage d'informations entre acteurs hospitaliers et libéraux. Il est le pilier de la liaison ville-hôpital.

Au-delà de ces prérequis, les établissements de santé veilleront à transmettre chaque année au Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine, les indicateurs d'activités pour la CAD afin de mesurer la courbe de développement de la chimiothérapie à l'échelle de la région (58).



**Figure 12 : Étapes préalables à l'organisation d'une activité de CAD dans un établissement de santé (58).**

### 3. Le service d'Hématologie

Le service d'hématologie du CHRU de Nancy, dirigé par le Pr Pierre FEUGIER, dispose en 2018 de 44 lits, partagés en 24 lits d'hospitalisation conventionnelle, et 20 lits de soins intensifs avec des chambres stériles en secteur protégé. En 2018, son secteur d'HDJ, doté d'une capacité de 18 places, a réalisé 9900 séances ; il accueille 40 à 50 patients par jour pour l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de chimiothérapie, ou pour une transfusion sanguine. Le secteur possède également un secteur d'hémaphérèse (4 places) permettant le prélèvement de cellules souches et l'échange plasmatique. Si 90% de l'activité clinique du service est dominée par l'oncohématologie, il prend également en charge des hémopathies bénignes.

Le service d'hématologie du CHRU de Nancy réalise la moitié de l'activité d'hématologie en Lorraine grâce à un recrutement de patients effectué lors de consultations avancées sur la région. Ces consultations sont assurées par les praticiens du CHRU dans les hôpitaux de proximité (Épinal, Remiremont, Saint-Dié-Des-Vosges, Sarrebourg, Bar-Le-Duc et Saint-Dizier). Depuis peu, ce service conduit un projet de coopération avec le service d'hématologie du CHR Metz-Thionville en Moselle pour organiser la création d'un réseau lorrain d'hématologie. Ce réseau aura pour mission de structurer l'activité et les parcours de soins, et de garantir l'accès de l'ensemble de la population lorraine à des soins de qualité.

Le service du CHRU Nancy est aussi le centre de recours régional pour la réalisation des allo-greffes de moelle osseuse. Il se place parmi les premiers au niveau national dans le domaine de la recherche clinique (lymphome, leucémie lymphoïdes chroniques, myélome, thérapies géniques, immunothérapie ...). Depuis l'été 2019, il est le premier établissement dans le quart nord-est à proposer la thérapie CAR-T-Cell aux patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules ou d'une leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire à tous les autres traitements, grâce au soutien de l'ARS 54 (59).

**En 2018, au CHRU de Nancy, 2 patients ont reçu un traitement par BLINATUMOMAB.**

**En 2019, toujours au sein du même établissement, 3 patients ont bénéficié de la molécule.**

#### 4. Origine des premiers parcours de chimiothérapie à l'HADAN

Depuis une trentaine d'années, l'incidence des cancers en France ne cesse d'augmenter, en particulier pour les cancers du sein, du colon, mais également les hémopathies. En parallèle, la médecine et les thérapeutiques progressent. Les innovations pharmacologiques se succèdent et transforment la prise en charge des patients tout en bousculant les organisations actuelles.

Conscient des bouleversements présents et à venir, le service d'hématologie du CHRU de Nancy a souhaité accompagner cette évolution du système de santé, en proposant de nouvelles voies.

Dans cette optique, le service a impulsé une collaboration avec l'HADAN dans le cadre de l'accueil des patients en provenance du CHRU pour la réalisation de soins oncologiques au domicile.

Ce travail mutuel s'inscrit dans une logique de réduction des temps de séjours hospitaliers et répond aux objectifs fixés par le plan Cancer et la Haute Autorité de Santé. Ce partenariat œuvre également dans l'intérêt du patient grâce à l'élaboration de parcours de soins qui épargnent un recours trop fréquent aux hospitalisations de jour.

Ainsi, depuis 2011, les efforts combinés des hématologues et des équipes de l'HADAN ont permis l'externalisation de plusieurs chimiothérapies, parmi lesquelles : l'AZACITIDINE (VIDAZA®) pour le traitement du syndrome myélodysplasique, le BORTEZOMIB (VELCADE®) pour le traitement du myélome multiple. Des travaux sont actuellement menés pour l'administration à domicile d'un nouvel antinéoplasique, le CARFILZOMIB (KYPROLIS®), utilisé pour le traitement du myélome multiple.

En 2017, une étude de Ferry et al, conforte la légitimité de ces parcours dédiés à la prise en charge de la chimiothérapie à domicile. Cette étude, portant sur la faisabilité de l'externalisation du BORTEZOMIB (VELCADE®) à l'HADAN chez le patient atteint de myélome multiple, démontre qu'il est possible de réaliser cette chimiothérapie à domicile en HAD dans le respect des conditions de qualité et de sécurité des soins fixées par les instances sanitaires. Malgré plusieurs limites, cette étude montre que ce parcours est satisfaisant pour les patients et économiquement viable. (60).

Dans la continuité de ces travaux, d'autres parcours de soins furent envisagés, comme la prise en charge en HAD des patients traités par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®).

## **V. LE PARCOURS PATIENT BLINATUMOMAB EN HAD : DE LA THEORIE A LA PRATIQUE**

S'appuyant sur plusieurs années de travail commun, les hématologues du CHRU de Nancy et les équipes de l'HADAN étudièrent la possibilité d'un nouveau parcours de soins permettant la prise en charge en HAD des patients traités par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®). Ces actions s'inscrivent dans la logique des préconisations de l'ARS qui souhaite faire évoluer les démarches de santé vers la création de parcours de soins pluridisciplinaires et coordonnés.

Dans cette dernière partie, nous allons aborder les différentes étapes de l'élaboration d'un parcours conforme à la réglementation et aux recommandations de bonnes pratiques qui entourent la prise en charge d'une chimiothérapie en HAD.

Nous verrons que ce dernier a été décliné en deux circuits :

- un circuit dédié exclusivement à la surveillance de la chimiothérapie en HAD
- et un autre circuit dédié à l'administration de la molécule injectable et à la surveillance en HAD.

Pour terminer, nous ferons un retour des patients ayant bénéficié de la surveillance du BLINATUMOMAB à l'HADAN.

### **A. Préalables à l'élaboration du parcours patient**

A l'image des travaux réalisés autour de l'externalisation du BORTEZOMIB (VELCADE®) et de l'AZACITIDINE (VIDAZA®), plusieurs rencontres pluriprofessionnelles eurent lieu entre les médecins du service d'hématologie et les pharmaciens hospitaliers du CHRU de Nancy, les équipes de l'HADAN (médecins, cadre de santé, infirmiers, cellule qualité) et les équipes du Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine. Ces rencontres constituent le préalable incontournable à toute élaboration de parcours de prise en charge de chimiothérapie en HAD.

Ces échanges permirent l'étude de la faisabilité du circuit de prise en charge en HAD grâce à une analyse globale des risques et des contraintes, déclinée selon la chronologie suivante :

**Décembre 2017 :**

- Étude des contraintes médicales : rythme d'injection, surveillance clinique et biologique, toxicité du traitement et contre-indications. Cette analyse fit l'objet de plusieurs réunions entre les hématologues et les médecins de l'HADAN qui confrontèrent leurs expertises.
- Étude des contraintes pharmacologiques, centrée sur la préparation, la stabilité de la molécule et son transport. Ces questions furent évoquées lors de rencontres entre les pharmaciens hospitaliers du CHRU de Nancy, le Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine et l'équipe médicale de l'HADAN.

**Janvier 2018 :**

- Étude des risques à priori et de leurs mesures de gestion. Cette étude réclama les efforts de l'équipe soignante et de la cellule qualité de l'HADAN sur la base des travaux réalisés par le réseau Hématolim et par la pharmacie du Centre Hospitalier Régional de Metz (61). Le réseau Hématolim est le réseau régional d'hématologie du Limousin, pionnier dans l'externalisation des chimiothérapies. Depuis 2009, l'organisme collabore avec les HAD pour l'administration des chimiothérapies au domicile des patients atteints d'hémopathies et accompagne les établissements dans la concrétisation des parcours (62).
- Étude de coûts par la cellule comptable de l'HADAN.

Cette étude globale permit de dessiner les contours d'un parcours patient et d'obtenir une analyse précise des risques à priori, tout en élaborant leurs méthodes de gestion. Ces travaux servirent ensuite de base à la rédaction de l'ensemble des documents opérationnels.

A l'issue de ce préalable nécessaire, deux parcours furent élaborés :

- un parcours dédié exclusivement à la surveillance de la chimiothérapie en HAD,
- et un autre parcours dédié à l'administration de la molécule injectable et à la surveillance en HAD.

Nous allons détailler dans un premier temps le parcours dédié à la surveillance de l'administration du traitement.

## **B. Parcours de surveillance d'un traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD**

L'ensemble de ces rencontres pluriprofessionnelles permet l'élaboration des différentes étapes qui composent le parcours de surveillance d'un traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD, ainsi que la rédaction de l'ensemble des documents opérationnels.

Les documents opérationnels se composent, entre autres :

- Des feuilles de surveillance des effets indésirables d'un traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) (Annexe 2 et 3).
- D'une note d'information à destination des patients recevant un traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) (Annexe 4).
- D'une note d'information à destination des IDE réalisant les soins et la surveillance (Annexe 5).

Ce parcours devait être capable de satisfaire la réglementation en vigueur relative à la CAD, mais également de respecter le cadre défini par le Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine et le cadre défini par l'HADAN relatif à la prise en charge d'un patient en HAD.

Le parcours fut modélisé sur la base des prises en charge réalisées en service d'hématologie concernant les patients atteints de LAL B Ph<sup>-</sup> recevant plusieurs cycles de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®), et selon un protocole d'administration intraveineuse continue sans interruption sur 28 jours, suivi de 14 jours de pause sans traitement.

Après discussion entre les équipes d'hématologie et de l'HAD sur la base du résumé des caractéristiques du produit, il fut convenu que tout patient répondant aux critères d'éligibilité à la chimiothérapie à domicile fixés par l'ANAES en 2003, effectuerait les premiers jours du premier cycle à l'hôpital avant d'achever le traitement à domicile en HAD. La durée d'hospitalisation dépendra de la tolérance du patient à la primo-initiation du traitement :

- 9 jours en l'absence d'anomalie
- 14 jours en cas d'événement indésirables notamment neurologique

Les cycles suivants, seuls les deux premiers jours d'administration seront surveillés en hospitalisation conventionnelle, sous réserve de l'absence d'événement indésirable durant le séjour. Ce schéma de prise en charge a fait l'objet d'une validation **en janvier 2018** par les différents intervenants ayant participé aux travaux de création.



Le parcours se compose de plusieurs étapes détaillées ci-dessous :

### 1. Étape d'évaluation de la prise en charge

Elle vise à étudier l'éligibilité du patient aux conditions prérequis avant la prise en charge de la chimiothérapie en HAD.

En amont, le médecin hématologue identifie les patients capables de satisfaire les critères d'éligibilité à la chimiothérapie à domicile fixés par l'ANAES en 2003. Les patients doivent élire domicile dans le secteur géographique d'intervention de l'HADAN.

Une fois le consentement du patient recueilli, l'hématologue transmet par fax un formulaire de demande d'admission à l'HADAN qui programme une visite d'évaluation du patient par une infirmière coordinatrice de l'établissement. A l'issue de l'évaluation par l'IDECO, le médecin coordonnateur émet un avis favorable ou non à l'entrée du patient en HAD. Le médecin coordonnateur transmet ensuite l'information au médecin traitant qui prend connaissance du projet de soins et donne ou non son accord. Une fois l'accord du médecin traitant obtenu, le médecin coordonnateur valide l'admission du patient et informe l'hématologue prescripteur. En cas de refus d'admission, le médecin coordonnateur informe l'hématologue des raisons de ce refus et trace l'information dans le dossier du patient.

<b>Sélection du patient par hématologue</b>
Formulaire de <b>demande d'HAD</b> faxé à l'HADAN
<b>Étude de faisabilité par l'HADAN :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Accord du patient</li><li>• Lieu de résidence</li><li>• Evaluation de l'IDECO dans le service d'hématologie</li><li>• Accord oral du médecin traitant</li></ul>

Analyse et conclusion du MedCo, <b>Possibilité de la prise en charge ?</b>
--

À l'issue de ce préalable, le patient est admis en hospitalisation conventionnelle pour son premier cycle de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®). Pour rappel, un cycle consiste en l'administration intraveineuse et continue du produit durant 28 jours, suivi de 14 jours de pause sans traitement. Au bout de neuf jours de traitement, l'hématologue se prononce sur une éventuelle poursuite de la chimiothérapie en HAD en se basant sur la tolé-

<b>1<sup>ER</sup> CYCLE :</b> <b>Hospitalisation en hématologie CHRU Nancy</b>	
<b>Signes neurologiques</b>	
<b>OUI :</b> patient reste hospitalisé les 14 premiers jours	<b>NON :</b> patient reste hospitalisé les 9 premiers jours
<b>ENTREE HAD : poursuite du traitement à domicile</b>	

rance clinique, neurologique et biologique du sujet. Si les éléments de surveillance sont jugés rassurants, le prescripteur valide la poursuite du traitement au domicile. Dans le cas contraire, le patient reste hospitalisé jusqu'à J14 avant une nouvelle évaluation et une éventuelle prise en charge à domicile en HAD.

L'HADAN sera toujours informée de la décision par contact téléphonique.

Lors des prochains cycles, le patient ne restera que 2 jours en hospitalisation conventionnelle avant de continuer le protocole à domicile en HAD, sous réserve de la bonne tolérance du traitement.

**CYCLES SUIVANTS :  
Hospitalisation en hématologie  
CHRU Nancy 2 JOURS**

**ENTREE HAD : poursuite du traitement à domicile (cf cycle 1)**

## 2. Prescription de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)

L'hématologue réalise la prescription et transmet le protocole de chimiothérapie à :

- La PUI du CHRU de Nancy pour la préparation du cycle
- L'HADAN pour la préparation de l'admission et de la prise en charge en HAD

## 3. Transfert en HAD

Lors du premier cycle, le patient est admis pour une durée de 14 ou 21 jours en fonction de sa tolérance à l'initiation du produit en hospitalisation conventionnelle (cf paragraphe précédent). Lors des cycles suivants, le patient est admis pour une durée de 26 jours.

À la primo entrée en HAD, le patient bénéficie d'une évaluation clinique complète qui servira de base pour la surveillance future. L'IDE prêtera attention à d'éventuels symptômes neurologiques avant et pendant l'administration du traitement (vertiges, tremblements, confusion, crises convulsives). Il alertera le médecin coordonnateur de l'HADAN en cas d'anomalie constatée.

#### 4. Surveillance de l'administration du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)

La molécule s'administre par voie intraveineuse sur une voie veineuse périphérique ou sur un dispositif vasculaire central (chambre implantable, voie veineuse centrale, dispositif PICC Line), de manière continue, sans interruption. Le produit est délivré à

##### **A domicile :**

- Surveillance paramètres et effets secondaires par IDE HADAN 2x/jour
- Réalisation d'un test d'écriture quotidien
- Réalisation des bilans biologiques à la demande de l'hématologue

débit constant sur une voie dédiée, à l'aide d'une pompe à perfusion sécurisée, similaire au modèle utilisé par l'établissement prescripteur (en l'occurrence, une pompe de modèle Rhythmic pour le service d'hématologie du CHRU de Nancy). La durée de la perfusion peut aller jusqu'à 96 heures. La pompe à perfusion doit être programmable, verrouillable et équipée d'une alarme. Les pompes élastomériques ne doivent pas être utilisées.

**La poche du traitement est remplacée toutes les 96 h. Cette étape est réalisée en HDJ d'Hématologie.** La poche de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) est préparée par la pharmacie à usage intérieur du CHRU de Nancy puis administrée au patient en HDJ selon les modalités décrites dans le paragraphe précédent. A l'issue de cette hospitalisation de jour, le patient regagne son domicile sous perfusion continue du traitement et sous la surveillance de l'HAD.

Concernant les modalités de suivi, l'IDE de soins de l'HAD procède à une surveillance des paramètres et des potentiels effets indésirables **2 fois par jour**, le matin et le soir, en prêtant attention aux symptômes neurologiques. Pour cela, il remplit une feuille de surveillance spécifique listant les éventuels effets secondaires attendus, qu'il range ensuite dans le dossier médical chevet du patient (Annexe 2). La surveillance prévoit également la réalisation d'un test d'écriture une fois par jour : il est demandé au patient d'écrire une phrase de son choix, sur une feuille dédiée (Annexe 3). Ce test d'écriture aide à la surveillance des événements neurologiques en dépistant certaines anomalies, telles que les tremblements.

**Tout symptôme sera signalé au médecin coordonnateur de l'HAD.** Ce dernier alertera au besoin l'hématologue référent du patient ou d'astreinte qui déterminera la conduite à tenir.

##### **Administration de BLINCYTO®:**

- En IV avec débit constant sur pompe RHYTHMIC
- Changement de poche de BLINCYTO®/96h
- Transfert en HDJ d'hématologie pour changement de poche
- Préparation de BLINCYTO® par la pharmacie du CHRU

Une surveillance biologique est également prévue, elle comprend notamment un hémogramme, un ionogramme, un bilan de la fonction rénale et un bilan hépatique. La fréquence de réalisation des bilans biologiques est déterminée par l'hématologue.

Au cours du cycle de surveillance, **le médecin traitant programmera une visite au chevet du patient.**

Le personnel soignant veillera à sensibiliser le patient et son entourage aux potentiels effets indésirables du traitement en remettant une brochure d'information qui recommande, entre autres, de signaler toutes anomalies à l'HADAN. Cette note d'information devra être signée par le patient ou son entourage, puis rangée dans le dossier médical (Annexe 4).

Chaque IDE reçoit une note d'information relative à l'usage de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) qui revient notamment sur les modalités d'administration du produit, les précautions d'usage, et les consignes en cas d'anomalie (Annexe 5).

L'IDE de soins s'appliquera **à ne jamais purger la tubulure** reliée au patient afin de prévenir tout bolus accidentel, source d'effets indésirables potentiellement sévères. Pour limiter ce risque, la chimiothérapie sera toujours administrée sur **une voie qui lui est exclusive.**

Par ailleurs, la pompe sécurisée sera systématiquement verrouillée, le patient recevra l'information de ne jamais déverrouiller le dispositif ni procéder à un changement de réglage.

La perfusion doit être continue. En cas d'interruption d'administration **d'une durée supérieure à 4h**, il existe un risque significatif d'effets indésirables, notamment neurologiques, lors de la reprise du traitement. En conséquence, l'IDE contactera immédiatement le médecin coordonnateur de l'HADAN, qui programmera avec les hématologues, une hospitalisation du patient pour surveiller la reprise du traitement.

## 5. Circuit des déchets

Tout le matériel en contact avec l'immunochimiothérapie sera placé dans des containers dédiés aux DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux), mis à disposition par l'HADAN au domicile du patient. Le ramassage des déchets s'opère en fin de cycle par une société agréée et mandatée par l'HADAN.

## 6. Protocole d'urgence

Toute anomalie et toute situation d'urgence sera immédiatement signalée à l'HADAN qui déclenchera les moyens appropriés. En cas d'urgence vitale, le centre 15 est contacté. Pour les

autres situations, le patient fera l'objet d'une évaluation à son domicile effectuée par l'IDE, le médecin traitant, un médecin de SOS médecins ou le médecin coordonnateur de l'HAD. A l'issue de cette évaluation, l'équipe de soins déterminera la conduite à tenir. L'hématologue référent ou d'astreinte pourra être sollicité pour avis et en cas de nécessité, organisera une hospitalisation en entrée directe dans le service d'hématologie, ou à défaut vers le Service d'Accueil des Urgences (SAU) le plus proche si la situation exige une prise en charge immédiate en milieu hospitalier conventionnel.

Tous les patients admis en HAD bénéficient d'une permanence des soins assurée 24 h/24 et 7 jours/7 par une astreinte médicale téléphonique et une astreinte paramédicale opérationnelle.

## 7. Parcours modélisé

Afin d'apporter une vision globale, le parcours a été modélisé sous la forme d'un algorithme de prise en charge (Fig 10). Chaque étape a fait l'objet de procédures et de conventions.

Après validation des travaux, le personnel médical et paramédical de l'HADAN a été informé et formé à ce nouveau parcours par le biais de plusieurs réunions, animées par les hématologues et l'équipe médicale référente de la chimiothérapie de l'HADAN.

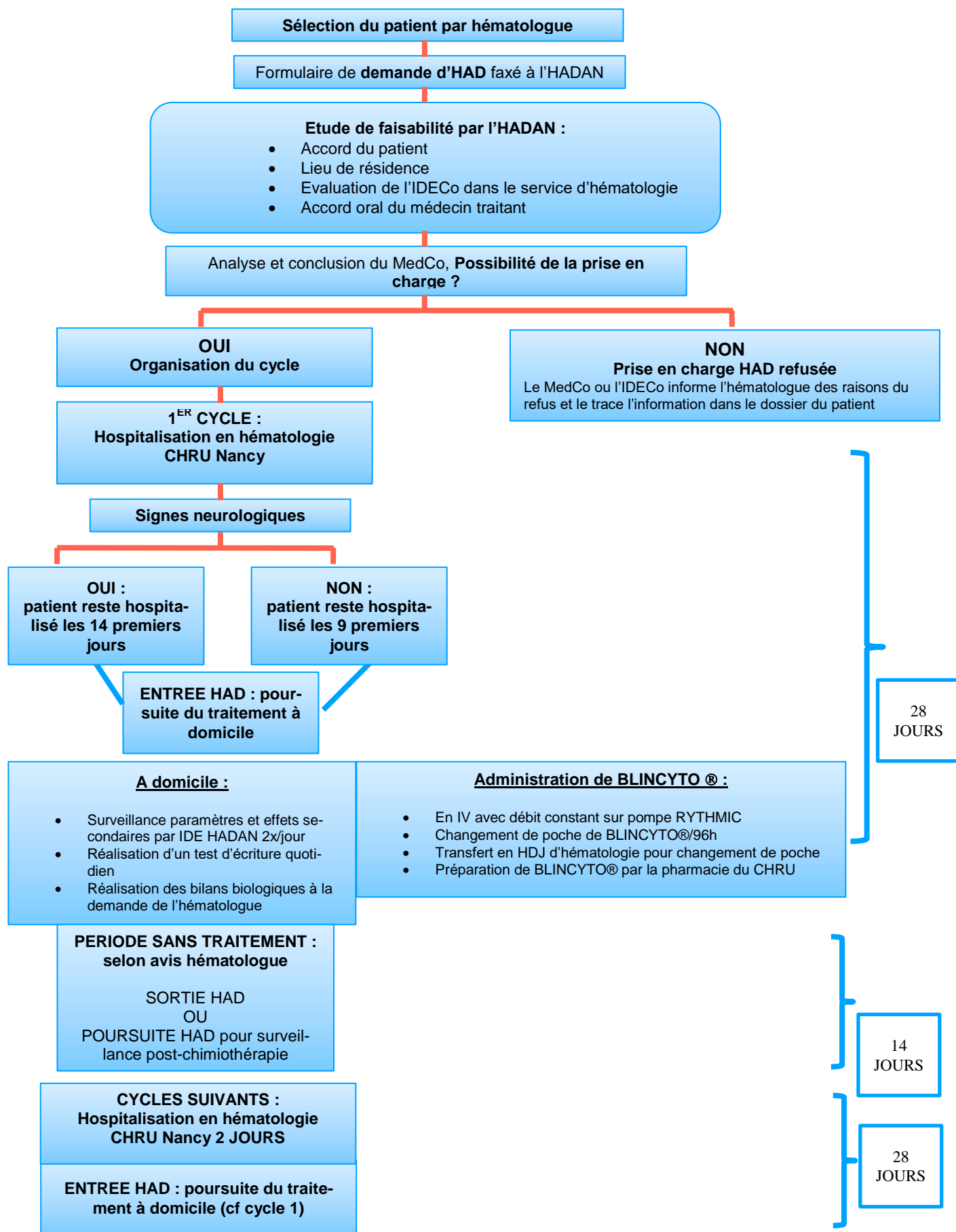


Figure 13 : Parcours patient : surveillance de l'administration de BLINATUMOMAB en HAD

## C. Parcours d'administration et de surveillance de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD

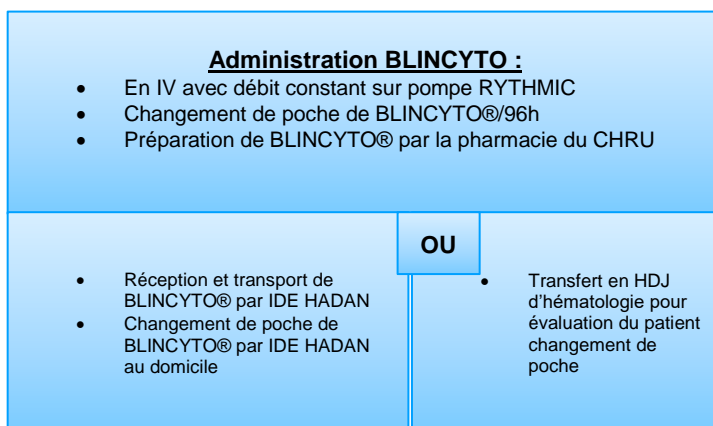
Ce parcours reprend l'ensemble des étapes décrites dans le chapitre précédent, auxquelles s'ajoutent les étapes concernant la dispensation et le transport du traitement, et les étapes relatives à l'administration du produit.

Le changement de la poche de perfusion aux termes des 96 heures de traitement, fait suite aux premières étapes déjà retrouvées dans le parcours dédié à la surveillance du traitement en HAD (l'évaluation de la faisabilité de la prise en charge, la prescription de BLINATUMOMAB par les hématologues, l'admission du patient en HAD, et la surveillance du traitement).

### 1. Dispensation et transport du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)

Les médecins et IDE coordonnateurs de l'HAD transmettent à l'hématologue référent de la prise en charge, les éléments de surveillance de l'administration du traitement. En fonction des éléments transmis, l'hématologue décide ou non de la poursuite du traitement. Lorsque ce dernier valide la poursuite de la perfusion et l'administration de la molécule en HAD, il donne son accord à l'HADAN, et transmet l'ordonnance de traitement à la pharmacie hospitalière du CHRU de Nancy pour préparation de la poche à perfusion.

En parallèle, l'HADAN envoie une confirmation de poursuite de la chimiothérapie au pharmacien du CHRU de Nancy, à l'aide d'un document stipulant l'identité du patient, le jour du cycle, et l'accord signé du médecin coordonnateur de l'HAD.



La PUI prépare et dispense le traitement conformément aux bonnes pratiques et dans le respect des conditions prévues par la charte du Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine. Le pharmacien remet le traitement en main propre à l'IDE de l'HAD chargé d'administrer la chimiothérapie. Le dépôt du produit dans la boîte de transport rigide se fait en présence d'un membre de la pharmacie. Ils contrôlent ensemble l'identité du patient, l'intégrité de la poche, la posologie du produit, puis remplissent les différentes parties du bon de transport.

Le transport du produit de la pharmacie au domicile du patient est effectué par l'IDE de l'HADAN, dans le respect des conditions prévues par la charte du Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine. La stabilité physico-chimique du produit après dilution a été démontrée pendant 96 heures à une température ne dépassant pas 27 °C (23). Le produit est transporté dans une sacoche rigide isotherme qui permet de maintenir la poche de perfusion à la température de stabilité. Cette boîte de transport est équipée d'un thermomètre permettant un suivi de température.

## 2. Administration et surveillance à domicile du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)

Avant son administration, l'IDE de l'HADAN vérifie l'intégrité du produit et la trace sur la troisième partie du bon de transport. Il laisse un exemplaire au domicile du patient, et transmet le double à la pharmacie émettrice en fin de cycle. **Toute anomalie constatée relative à l'état du produit ou du matériel utilisé pour l'administration de la poche à perfusion sera signalée au médecin coordonnateur de l'HAD, qui contactera le pharmacien hospitalier et les hématologues pour mettre en œuvre les actions appropriées.**

L'IDE de l'HADAN se charge de l'administration du produit, conformément à la fiche technique d'injection du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®), avant de le tracer sur la fiche de traçabilité présente dans le dossier médical au domicile du patient. La sacoche de transport contenant le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) est ensuite retournée à l'HAD pour décontamination.

## 3. Circuit des déchets

En ce qui concerne la gestion des déchets : toute poche non administrée est restituée à la pharmacie du CHRU de Nancy.

Tout le matériel en contact avec la chimiothérapie sera placé dans des containers dédiés aux DASRI mis à disposition par l'HADAN au domicile du patient. Le ramassage des déchets s'opère en fin de cycle par une société agréée et mandatée par l'HADAN.

Par la suite, les modalités de surveillance et les procédures d'urgence demeurent identiques au parcours dédié à la surveillance du traitement en HAD.



#### 4. Parcours modélisé

À l'image du parcours surveillance, ce parcours dédié à l'externalisation du BLINATUMOMAB a été modélisé sous la forme d'un algorithme, reprenant l'ensemble des étapes qui jalonnent la prise en charge du traitement en HAD.

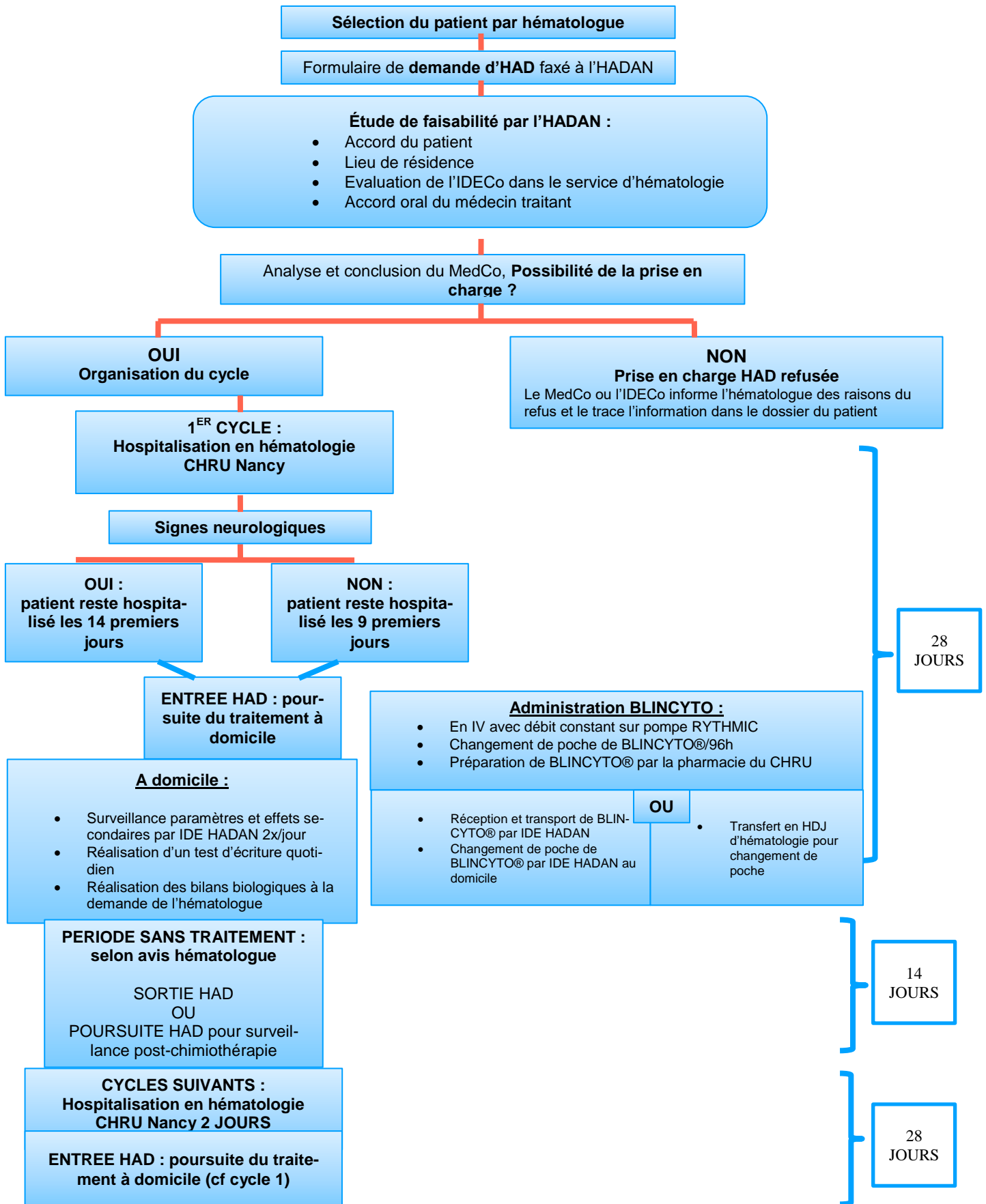


Figure 14 : Parcours patient : surveillance et administration de BLINATUMOMAB en HAD

Une fois les parcours édités, vient le temps de la mise en pratique.

Après discussion auprès des hématologues, et en tenant compte des modalités d'administration intraveineuse du produit et de sa tolérance neurologique, la mise en œuvre du parcours HAD fut envisagée en 2 temps :

- Un premier temps où il serait simplement question de la surveillance de l'administration de la molécule, selon les modalités décrites précédemment, en procédant au changement de la poche de chimiothérapie, toutes les 96 h en Hôpital de Jour d'hématologie du CHRU de Nancy.
- Puis un second temps d'externalisation complète, tenant compte du retour des premières surveillances du traitement en termes d'événements indésirables et de satisfaction patient.

#### **D. Surveillance de l'administration de BLINATUMOMAB (BLIN-CYTO®) en HAD : retour d'expérience**

À l'HADAN, depuis 2018, 2 patients ont été admis pour surveillance de chimiothérapie par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®), ce qui représente, au total, la prise en charge de 4 cycles de traitements.

Nous allons détailler ces séjours, en revenant dans un premier temps sur les caractéristiques du patient et de sa maladie, avant de faire une synthèse des événements survenus au cours de la prise en charge en HAD.

##### **1. Résumé de séjour des patients admis en HAD pour surveillance d'un traitement par BLINATUMOMAB.**

La première patiente est une femme de 18 ans, admise **en HAD le 19/01/2018, à J19 d'un premier cycle de BLINATUMOMAB** dans un contexte de LAL de type B Ph- réfractaire, en vue d'un projet d'allogreffe.

##### Caractéristiques du patient et du séjour :

La jeune femme est suivie par les hématologues du service d'hématologie du CHRU de Nancy.

Le premier cycle de BLINATUMOMAB est initié en secteur hospitalier le 22/12/2017. La mise en route du traitement est rapidement marquée par la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines, compliqué d'une défaillance hémodynamique, prise en charge et surveil-

lée en unité de soins continus. Le BLINATUMOMAB est suspendu le 24/12. En parallèle, elle présente une crise comitiale dans un contexte de thrombophlébite cérébrale traitée par une anticoagulation curative. Par la suite, l'évolution est rapidement favorable. Le traitement est repris le 29/12/2017. La patiente ne présentera plus aucun événement indésirable. Les hématologues autorisent donc, en accord avec l'HADAN, la poursuite de la cure de BLINATUMOMAB au domicile en HAD. Elle est admise en HAD le 19/01/2018 pour surveillance du traitement, **à J 19 de ce premier cycle de BLINATUMOMAB.**

Les hématologues prescrivent par anticipation un traitement par valium, qui sera administré en cas de récurrence comitiale en attendant l'arrivée des secours.

La chimiothérapie est administrée en **perfusion continue, sans aucune interruption, à partir d'une chambre implantable, sur une voie dédiée, à l'aide d'une pompe sécurisée** de modèle RYTHMIC®.

Le changement de la poche de traitement s'effectue **toutes les 96 heures en HDJ d'hématologie du CHRU de Nancy.**

La patiente est transférée de l'HAD vers le service d'hématologie le 28/01/19 pour un bilan de progression tumorale.

Évaluation de la qualité et de la sécurité des soins durant le séjour :

#### **Séjour du 19/01 au 28/01/2018**

22/01/19 : Un épisode de céphalées matinales, sans anomalie clinique associée, rapidement résolutif sous paracétamol. L'événement est signalé par le médecin coordonnateur de l'HAD aux Hématologues du CHRU de Nancy. Ces derniers préconisent la poursuite de la surveillance habituelle en HAD, sans indication d'examen complémentaire dans l'immédiat.

26/01/19 : Un second épisode de céphalées matinales, de mêmes caractéristiques que le premier. L'événement est à nouveau signalé par le médecin coordonnateur de l'HAD aux Hématologues du CHRU de Nancy. Ils préconisent la poursuite de la surveillance habituelle en HAD, sans indication d'examen complémentaire dans l'immédiat.

Le test d'écriture n'a révélé aucune anomalie.

Aucun autre événement indésirable n'a été signalé durant l'ensemble du séjour en hospitalisation à domicile.

Le second patient est un jeune adolescent de 14 ans, **admis en HAD le 07/05/19 à J13 d'un premier cycle de BLINATUMOMAB** dans un contexte de LAL B Ph – en rechute, en vue d'un projet d'allogreffe.

Caractéristiques du patient et du séjour :

Le jeune adolescent est suivi par les pédiatres et les hématologues du service d'onco-hématologie pédiatrique de l'Hôpital d'enfant du CHRU de Nancy.

Le premier cycle de BLINATUMOMAB est initié en secteur hospitalier le 25/04/2019. Il ne présentera aucun événement indésirable durant tout son séjour. Les pédiatres autorisent donc, en accord avec l'HADAN, la poursuite de la cure de BLINATUMOMAB au domicile en HAD. Le jeune adolescent est admis en HAD le 19/01/2018 pour surveillance du traitement, à **J 13 de ce premier cycle de BLINATUMOMAB.**

La chimiothérapie est administrée **en perfusion continue, sans aucune interruption, à partir d'une voie veineuse centrale (PICC LINE), sur une voie dédiée, à l'aide d'une pompe sécurisée** de modèle RYTHMIC®.

Le changement de la poche de traitement s'effectue **toutes les 96 heures en HDJ d'onco-pédiatrie de l'Hôpital d'enfant du CHRUN.**

En parallèle, il bénéficie d'une bi-antibiothérapie intraveineuse par PIPERACIL-LINE/TAZOBACTAM et AMBISOME dans le cadre de lésions pulmonaires infectieuses.

Le premier séjour HAD se termine le 24/05/19 au terme des 28 jours du premier cycle.

2 autres séjours en HAD suivront pour surveillance de nouveaux cycles de BLINATUMOMAB.

- **Séjour du 26/05 au 21/06.** Le patient est admis à **J3 du 2<sup>ème</sup> cycle.** L'HAD se termine à l'issue des 28 jours du cycle.

- **Séjour du 25/06 au 07/08.** Le patient est admis à **J3 du 3<sup>ème</sup> cycle.** L'HAD se termine à l'issue des 28 jours du cycle après une période de 7 jours de surveillance post chimiothérapie à la demande des pédiatres.

Évaluation de la qualité et de la sécurité des soins durant le séjour :

- **Séjour du 07/05 au 24/05/19 :**

Le 11/05 : un épisode de nausée, le soir, survenu de manière isolée, sans autre anomalie clinique associée. Aucun autre événement n'a été signalé. Les tests d'écriture n'ont révélé aucune anomalie.

- **Séjour du 26/05 au 21/06/19 :**

Aucun événement n'a été signalé durant le séjour. Les tests d'écriture n'ont révélé aucune anomalie.

- **Séjour du 25/06 au 07/08/19 :**

Le patient a présenté une perturbation de son bilan hépatique, caractérisée par l'apparition d'une cytolysé (ASAT/ALAT < 2x la normale) visible sur la biologie du 07/07/2019. Cette perturbation fut imputée à un traitement prophylactique par Voriconazole, secondairement ajusté par le pédiatre référent, après signalement de l'événement par le médecin coordonnateur de l'HAD. Les anomalies sont rapidement revenues dans l'ordre après cette modification thérapeutique. Le traitement par BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) n'a pas été interrompu et sa posologie non modifiée.

Aucun autre événement n'a été signalé. Les tests d'écriture n'ont révélé aucune anomalie.

2. Conclusions des retours d'expériences

Au terme de l'analyse des séjours en HAD de ces deux patients, aucun événement indésirable de grade supérieur à 2 n'est survenu.

Ces retours sont encourageants et permettent d'envisager la mise en oeuvre du parcours dédié à l'externalisation du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD.

## CONCLUSION

La prise en charge des patients atteints de cancer est le grand défi d'aujourd'hui et de demain. Elle nous concerne tous, aussi bien professionnels de santé, pouvoirs publics que population générale. Face à cet enjeu majeur, les actions se multiplient. Dans la politique de santé de la prochaine décennie, les tutelles souhaitent doubler le recours à l'HAD, et faire évoluer le système vers la création de parcours de santé coordonnés et pluridisciplinaires, qui garantissent au patient l'accès à des soins de qualité et sécurisés au plus près de chez eux. Au cours de cette thèse, nous avons vu que la prise en charge en HAD répondait à cette logique.

À l'HADAN, les soins oncologiques sont une priorité. Depuis plusieurs années, l'établissement collabore avec le service d'hématologie du CHRU de Nancy pour l'accueil et la prise en charge des patients atteints d'hémopathie. Ce partenariat a permis l'externalisation du BORTEZOMIB (VELCADE®) et de l'AZACITIDINE (VIDAZA®) grâce à la création de parcours de soins. Ces travaux servirent de base à l'élaboration d'un référentiel de bonnes pratiques, diffusé à l'ensemble de la région Grand Est. Le succès de la démarche ouvrit la voie à d'autres parcours de prise en charge de traitements anticancéreux injectables, tel que le BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) chez le patient atteint de leucémie aigue lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. L'HADAN et le service d'hématologie du CHRU de Nancy ont, une nouvelle fois, réuni leurs compétences respectives pour élaborer un parcours patient dédié à la prise en charge des patients traités par BLINATUMOMAB. Ce parcours fut décliné en deux circuits, un circuit dédié exclusivement à la surveillance de l'administration du produit en HAD, et un circuit dédié à l'externalisation complète de la molécule chez les patients éligibles.

Dans un premier temps, les hématologues du CHRU souhaitèrent appliquer uniquement le parcours surveillance afin de disposer d'un recul suffisant avant d'envisager une externalisation complète. La première surveillance de BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD à l'HADAN eut lieu début 2018. Les premiers retours sont encourageants, avec l'absence d'événement indésirable de grade > 2 signalé durant les séjours en HAD. Désormais, l'établissement est prêt à accueillir les premières externalisations de BLINATUMOMAB en HAD.

À terme, ces travaux réalisés sur les parcours de prise en charge du BLINATUMOMAB en HAD pourront servir de base à la création d'un référentiel de bonnes pratiques diffusé à l'échelle de la région Grand Est.

Même si le BLINATUMOMAB reste un traitement peu employé, l'élaboration d'un parcours de prise en charge en HAD répond à la logique des politiques de santé actuelles, qui entendent soulager les plateaux techniques hospitaliers, et offrir aux patients l'opportunité de poursuivre en sécurité leur traitement anticancéreux à domicile.



## BIBLIOGRAPHIE

1. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65844/>
2. Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. *Leuk Res.* janv 2012;36(1):6-13.
3. COSTER Lucie. Utilisation de la CGH/SNP array dans les leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques : perspectives et limites [Internet]. 2018 [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2164/1/2018TOU31702.pdf>
4. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Institut de veille sanitaire; 2013.
5. Boller S, Grosschedl R. The regulatory network of B-cell differentiation: a focused view of early B-cell factor 1 function. *Immunol Rev.* sept 2014;261(1):102-15.
6. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst H-A, Hüttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood.* 6 sept 2012;120(10):2032-41.
7. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;385-95.
8. Berg S, Nand S. Neurological Complications of the Leukemias Across the Ages. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(2):13.
9. Bollaert J, Annane D, Aube H, Bedos J, Cariou A, Ducheyron D, et al. Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation.* déc 2002;11(8):567-74.
10. Société Française d'Hématologie. Guide de Bonnes Pratiques des Ponctions Médullaires [Internet]. 2003 [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: [http://sfh.hematologie.net/fr/telechargements/Pratiques\\_Professionnelles/Guide\\_Bonnes\\_Pratiques.pdf](http://sfh.hematologie.net/fr/telechargements/Pratiques_Professionnelles/Guide_Bonnes_Pratiques.pdf)

11. Netgen. Les leucémies aiguës [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-158/Les-leucemies-aigues>
12. Bourquelot P, Radford-Weiss I, Macintyre E, Valensi F, Flandrin sous la direction de G. Leucémie aiguë promyélocytaire (LAM 3) avec translocation t(11;17)(q23;q21). *Hématologie*. 5 sept 1997;3(2):174-8.
13. Peters JM, Ansari MQ. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med*. janv 2011;135(1):44-54.
14. Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, Milani ML, Vitale A, Elia L, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma*. juin 2011;52(6):1098-107.
15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 2016;127(20):2391-405.
16. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res*. 2016;43:87-100.
17. Carroll WL, Bhojwani D, Min D-J, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;102-31.
18. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 1 déc 2005;106(12):3760-7.
19. European Medicine Agency. Blincyto EPAR medicine overview [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/blincyto-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/blincyto-epar-medicine-overview_fr.pdf)
20. Löffler A, Gruen M, Wuchter C, Schriever F, Kufer P, Dreier T, et al. Efficient elimination of chronic lymphocytic leukaemia B cells by autologous T cells with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct. *Leukemia*. mai 2003;17(5):900-9.
21. Cabannes-Hamy A, Boissel N. Immunothérapie dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B : anticorps monoclonaux, bispécifiques et *CAR-T cells*. *Innov Thérapeutiques En Oncol*. 1 mars 2017;3(2):63-71.

22. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence avis 25 octobre 2017 - blinatumomab [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16074\\_BLINCYTO\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT16074.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16074_BLINCYTO_PIC_REEV_Avis3_CT16074.pdf)
23. European Medicines Agency. blincyto-epar-product-information [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_fr.pdf)
24. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* janv 2015;16(1):57-66.
25. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>. 2017 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609783>
26. Jourdan E, Topart D, Richard B, Jourdan J. Effets secondaires des traitements par anticorps monoclonaux en hématologie - Revue Médicale Suisse. *RMS* [Internet]. 2004 [cité 24 sept 2019];(2478). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2478/23772>
27. Toxicités de la chimiothérapie [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.oncoprof.net/Generale2000/g09\\_Chimiotherapie/Complements/g09\\_comp01.php](https://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp01.php)
28. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>
29. Le Plan cancer 2009-2013 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
30. Plan cancer 2014-2019, de quoi s'agit-il ? - Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-de-quoi-s-agit-il>
31. ANAES. Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile [Internet]. 2003 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/anaes\\_recommandations\\_chimioth\\_351rapie-2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf)

32. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000625011&categorieLien=id>
33. Service évaluation médico-économique et santé publique, 2, avenue du Stade de France, F-93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Analyse comparée de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou prise en charge à domicile: aspects économiques et organisationnels: Juin 2005. *Oncologie*. déc 2005;7(8):664-7.
34. Borrás JM, Sanchez-Hernandez A, Navarro M, Martínez M, Méndez E, Ponton JL, et al. Compliance, satisfaction, and quality of life of patients with colorectal cancer receiving home chemotherapy or outpatient treatment: a randomised controlled trial. *BMJ*. 7 avr 2001;322(7290):826.
35. Le Plan cancer 2009-2013 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>
36. Haute Autorité de Santé. Pertinence du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/chimiotherapie\\_en\\_hospitalisation\\_a\\_domicile\\_-\\_note\\_de\\_cadrage.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_note_de_cadrage.pdf)
37. Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03\\_Plan\\_cancer-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf)
38. HAS. Conditions du développement de la chimiothérapie en hospitalisation à domicile: analyse économique et organisationnelle [Internet]. 2015. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/conditions\\_du\\_developpement\\_de\\_la\\_chimiotherapie\\_en\\_hospitalisation\\_a\\_domicile\\_-\\_rapport.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/conditions_du_developpement_de_la_chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_rapport.pdf)
39. Touati M, Moreau S, Lamarsalle L, Vergnenègre A, Lagarde A, Daulange A, et al. Evaluation médico-économique par modélisation d'une prise en charge alternée hôpital/domicile d'un traitement par Bortezomib (Velcade®): Dispositif ESCADHEM du réseau HEMATOLIM. :26.

40. FNEHAD – Fédération Nationale des Etablissements d’Hospitalisation à Domicile [Internet]. Disponible sur: <https://www.fnehad.fr/>
41. Ministère de l’Emploi et de la Solidarité. CIRCULAIRE N° DH/EO2/2000/2... 2000;7.
42. Code de la santé publique - Article R6121-4-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026362713&c idTexte=LEGITEXT000006072665>
43. Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire N°DHOS/O3/2006/506 du 1 er décembre 2006 [Internet]. 2006. Disponible sur: [http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir\\_7220.pdf](http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_7220.pdf)
44. Code de la santé publique - Article R6123-88 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037443742&c idTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180928>
45. Ministère du Travail, de l’Emploi et de la Santé. Circulaire N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé [Internet]. 2012. Disponible sur: [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/02/cir\\_34700.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/02/cir_34700.pdf)
46. Code de la santé publique - Article R4127-36 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000032973595&c idTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160806>
47. Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR no 2006-58 du 13 février 2006 relative à l’élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-04/a0040046.htm>
48. Ministère des affaires sociales et de la santé. Guide méthodologique de production des recueils d’informations standardisées de l’hospitalisation à domicile [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2016/sts\\_20160007\\_0001\\_p000.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2016/sts_20160007_0001_p000.pdf)
49. Indice de Karnofsky | Publication ATIH [Internet]. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/indice-de-karnofsky>

50. FNEHAD. Rapport d'activité 2017-2018 [Internet]. Disponible sur: [https://www.fnehad.fr/wp-content/uploads/2018/11/FNEHAD\\_RA1718\\_WebP-1.pdf](https://www.fnehad.fr/wp-content/uploads/2018/11/FNEHAD_RA1718_WebP-1.pdf)
51. Ministère des affaires sociales et de la santé. Circulaire DGOS/R4 no 2013-398 du 4 décembre 2013 relative au positionnement et au développement de l'hospitalisation à domicile (HAD) [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2013/13-12/ste\\_20130012\\_0000\\_0056.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2013/13-12/ste_20130012_0000_0056.pdf)
52. Institut National du Cancer. La chimiothérapie [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-chimiotherapie>
53. Flux entre établissements had (ORFEE HAD) | Stats ATIH [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/flux-entre-etablissements-orfee-had>
54. HAS. Rapport de certification HAD HADAN Hospitalisation A Domicile de l'Agglomération Nancéenne [Internet]. 2016 [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/30846\\_rac1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/30846_rac1.pdf)
55. Chiffres clés [Internet]. HADAN. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <http://hadan.fr/qui-sommes-nous/chiffres-cles/>
56. La création du réseau | RRC Grand Est [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <http://reseau-cancerologie-grand-est.fr/rrcge/la-creation/>
57. Réseau Régional de Cancérologie en Lorraine - ONCOLOR. Charte du Réseau de Cancérologie organisant la chimiothérapie à domicile [Internet]. 2011 [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: [http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/08/CAD\\_charte.pdf](http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/08/CAD_charte.pdf)
58. Chimiothérapie à domicile | Oncolor [Internet]. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.oncolor.org/le-reseau/organisation-regionale/chimiotherapie-a-domicile/>
59. CHRU de Nancy - Hématologie [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.chu-nancy.fr/index.php/offre-de-soins/hematologie>
60. Ferry M. Chimiothérapie à domicile : externalisation du VELCADE® chez les patients atteints de myélome multiple au sein de l'Hospitalisation A Domicile de l'Agglomération Nancéenne (HADAN), élaboration d'un parcours patient et étude de faisabilité. 2017 [cité 6 oct 2019]; Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947146>

61. Bouchat S. Mise en place de la chimiothérapie à domicile à l'Hôpital Bon Secours de Metz : Première expérience avec les patients du service d'Hématologie traités par Velcade. 26 juin 2009 [cité 5 oct 2019]; Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733414>
62. Chimiothérapie injectable en HAD - Monographie des HAD du Limousin dans le cadre du réseau d'hématologie du Limousin HEMATOLIM via le dispositif ESCADHEM. 2014;38.
63. Guide Méthodologique HAD 2016 | Publication ATIH [Internet]. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/guide-methodologique-had-2016>

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Indice de Karnofsky (63)

L'indice de Karnofsky (IK) est un indicateur d'état de santé global qui s'apparente à une échelle synthétique de qualité de vie.

Il mesure sur une échelle de 0% (décès) à 100% (autonomie complète) la dépendance fonctionnelle du sujet, en fonction de l'aide dont il a besoin pour assurer les activités de la vie quotidienne et ses soins médicaux. Il est évalué au moins une fois par semaine en HAD. Son taux définit avec le mode de prise en charge (MPPxMPA) le tarif du séjour concerné.

Capacité	Situation	Indice
Capable de mener une activité normale	Ne présente aucun signe ou symptôme de maladie	100%
	Est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie	90%
	Est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs	80%
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	Est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie normale ou de travailler	70%
	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels	60%
	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents	50%
	Est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers	40%
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalents	Est sévèrement handicapé	30%
	Est très malade, nécessite un traitement de soutien actif	20%
	Est moribond, le processus fatal progressant rapidement	10%



**ANNEXE 2 : Feuille de surveillance de chimiothérapie à domicile par BLIN-  
CYTO®**

**Feuille de surveillance HADAN chimiothérapie BLINCYTO®**

Identité patient

Date	..... J	..... J	..... J	..... J
Paramètres	Nom Idel :	Nom Idel :	Nom Idel :	Nom Idel :
<b>Etat général stable</b>	OUI / NON	OUI / NON	OUI / NON	OUI / NON
<b>TA</b>	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....
<b>FC</b>	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....
<b>SaO2</b>	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....
<b>Température</b>	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....	- Matin : ..... - Soir : .....
<b>Somnolence</b>	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON
<b>Confusion</b>	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON
<b>Céphalée</b>	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON
<b>Tremblements</b>	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON
<b>Trouble de l'élocution</b>	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON
<b>Test de l'écriture normal ?</b>	OUI / NON	OUI / NON	OUI / NON	OUI / NON
<b>Dyspnée</b>	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON
<b>Troubles digestifs:</b> - Douleur abdominale - Vomissement - Diarrhée	OUI / NON OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON OUI / NON	OUI / NON OUI / NON OUI / NON
<b>Autres :</b>				

**ANNEXE 3 : Feuille de surveillance de chimiothérapie à domicile par BLINCYTO®/Test de l'écriture.**

**Feuille de surveillance HADAN chimiothérapie BLINCYTO® : test de l'écriture**

Consignes : demander au patient d'écrire une phrase simple identique quotidiennement

DATE	PHRASE

## **ANNEXE 4 : Note d'information destinée aux patients recevant un traitement par BLINCYTO dans le cadre d'une HAD au sein de l'HADAN**

### **Note d'information destinée aux patients recevant un traitement par BLINCYTO dans le cadre d'une HAD au sein de l'HADAN**

Madame, Monsieur,

Votre médecin hématologue vous a proposé de poursuivre votre traitement par BLINCYTO dans le cadre d'une HAD au sein de l'HADAN (Hospitalisation A Domicile de l'Agglomération Nancéenne).

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui a pour but de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser avant de prendre votre décision. Après avoir pris connaissance de la note d'information, vous disposez d'un délai de réflexion pour remettre votre consentement signé.

Vous pourrez à tout moment vous adresser à votre hématologue ou au personnel médical de l'HADAN pour poser toutes questions complémentaires.

#### **Présentation de l'HADAN**

L'Hospitalisation A Domicile (HAD) représente une alternative à l'hospitalisation et permet au patient de profiter de soins complexes, multiples et fréquents à domicile, identiques à ceux reçus à l'hôpital, tout en bénéficiant de sa structure familiale.

L'Hospitalisation A Domicile de l'Agglomération Nancéenne (HADAN) est un établissement de santé certifiée par l'HAS.

L'équipe de l'HADAN est composée de médecins coordonnateurs, cadre de santé, infirmières coordonnatrices, sages-femmes, infirmiers, aides-soignants, ergothérapeutes, assistantes sociales et psychologue.

Son action d'intervention s'étend au niveau de l'agglomération nancéenne à environ 30 minutes de route du CHRU de Nancy.

L'HADAN assure une continuité des soins 7jours sur 7 et 24h sur 24 par le biais d'une astreinte.

## **Présentation du traitement par BLINCYTO**

### Qu'est-ce que BLINCYTO ?

BLINCYTO est un médicament qui agit en permettant à votre système immunitaire d'attaquer et détruire les globules blancs anormaux.

### Dans quel cas BLINCYTO est-il utilisé ?

BLINCYTO est un traitement de la leucémie aigue lymphoblastique en rechute ou réfractaire.

### Comment BLINCYTO est-il administré ?

BLINCYTO vous sera administré dans une veine, par un cathéter de perfusion sur une voie dédiée, en continu pendant 28 jours (ce qui correspond à un cycle de chimiothérapie) avec un débit constant, à l'aide d'une pompe à perfusion programmable, sécurisée et verrouillée.

Le traitement inclut un changement de poche de chimiothérapie BLINCYTO, préparée au sein de la pharmacie du CHRU de Nancy, par une infirmière ; le changement peut aller de tous les jours à tous les 4 jours.

Vous porterez votre cathéter de perfusion en permanence pendant votre traitement.

Chaque cycle est séparé par une période de repos de 14 jours sans traitement.

## **Présentation de la prise en charge combinant le service d'hématologie du CHRU de Nancy et l'HADAN**

Lors du premier cycle, il est recommandé que les 9 premiers jours de traitement vous soient administrés à l'hôpital dans le service d'hématologie du CHRU de Nancy. Si vous avez ou avez eu des troubles neurologiques, il est recommandé que les 14 premiers jours de traitement soient administrés à l'hôpital.

Votre médecin hématologue discutera avec vous de la possibilité de poursuivre le traitement à domicile au sein de l'HADAN après votre séjour initial à l'hôpital.

Durant votre séjour à l'HADAN, vous bénéficierez d'une surveillance par un infirmier salarié de l'HADAN 2 fois par jour. Le jour du changement de la poche de BLINCYTO, selon l'avis de l'hématologue soit vous serez pris en charge dans le service d'hématologie pour le changement de la poche soit l'infirmier de l'HADAN ira chercher le traitement préparé à la pharmacie du CHRU de Nancy et l'acheminera vers votre domicile. Il effectuera, ensuite, le changement de la poche de BLINCYTO à votre domicile.

Vous pourrez, une fois admis en HAD, contacter l'HADAN si besoin 24h/24 et 7jours/7.

Pour les cycles suivants, vous serez hospitalisé pour l'administration de BLINCYTO les 2 premiers jours puis transféré en HAD pour le reste du cycle en l'absence de contre-indication.

**Informations importantes destinées aux patients concernant l'administration de BLINCYTO au sein de l'HADAN**

<p><b>Pompe à perfusion et ses accessoires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vous recevrez la solution de BLINCYTO® par une perfusion qui délivre le médicament directement par un tube inséré dans une veine.</li> <li>• Vous serez raccordé à une pompe 24heures par jour pendant 28 jours. <b>Ne déverrouillez pas la pompe.</b></li> <li>• Assurez-vous que la tubulure reste toujours raccordée à la pompe.</li> <li>• <b>Ne laissez jamais la tubulure s'emmêler ou se torsader.</b></li> <li>• <b>Ne vous allongez pas sur la tubulure.</b></li> <li>• <b>Ne changez pas les réglages de la pompe volontairement:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si l'alarme de la pompe se déclenche, quelque soit le moment, contactez immédiatement l'HADAN*</li> <li>• Si la pompe cesse de fonctionner de façon inattendue ou si la poche à perfusion se vide trop rapidement, contacter immédiatement l'HADAN*</li> </ul> </li> <li>• <b>Vous ne devez jamais retirer la tubulure ou débrancher la pompe.</b></li> <li>• <b>Si vous remarquez du sang dans la tubulure, contactez immédiatement l'HADAN*.</b> Vous devez toujours garder au sec la pompe, la tubulure, ainsi que le pansement qui recouvre le site d'injection dans votre veine.</li> <li>• Si vous avez des inquiétudes concernant le fonctionnement de votre pompe, veuillez contacter l'HADAN*.</li> </ul>
<p><b>Troubles du système nerveux</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BLINCYTO® peut entraîner des sensations de vertige, de confusion, ou causer des tremblements des mains, des crises convulsives ou des troubles de la marche, du langage ou de l'écriture. Vous devrez effectuer un test de l'écriture quotidiennement.</li> <li>• Appelez immédiatement l'HADAN si vous ressentez ces symptômes. Pour plus d'informations, consultez la notice d'information du patient.</li> <li>• <b>Vous ne devez pas conduire votre véhicule, utiliser des machines lourdes ou effectuer des activités dangereuses pendant que vous recevez ce médicament.</b></li> </ul>

\*numéro unique de l'HADAN 7/7 et 24/24 : 03.83.44.43.42

Je, soussigné, ..... déclare avoir pris connaissance de cette note d'information

DATE :

SIGNATURE :

## ANNEXE 5 : Note d'information destinée aux IDE

### Informations importantes destinées aux IDE concernant l'usage du BLINCYTO

Administration	Lignes de perfusion IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas purger les tubulures posées sur le patient, car cela entraînerait un bolus accidentel du BLINCYTO à administrer. BLINCYTO doit être perfusé sur une voie dédiée.</li> </ul>
	Spécificités et réglages de la pompe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programmez la pompe uniquement en fonction du débit de perfusion imprimé sur l'étiquette apposée sur la poche à perfusion.</li> <li>• Ne calculez pas le débit de perfusion vous-même.</li> <li>• Verrouillez la pompe et assurez-vous que la batterie est suffisamment chargée lors de chaque changement de poche.</li> <li>• Avertissez les patients de ne pas déverrouiller la pompe.</li> <li>• Informez les patients et le personnel accompagnant que, si la pompe ne semble pas fonctionner correctement (par exemple : si l'alarme se déclenche), ils ne doivent en aucun cas tenter de réparer la pompe et qu'ils doivent appeler l'HADAN.</li> <li>• Informez les patients qu'ils ne doivent pas changer délibérément les réglages de la pompe (à l'exception de l'arrêt de la pompe en cas d'urgence).</li> <li>• Pensez à vérifier si le volume restant dans la poche à perfusion correspond au débit de perfusion réglé avant chaque changement de poche. Si le volume restant de la poche à perfusion ne correspond pas au débit de perfusion réglé préalablement à chaque changement de poche, veuillez noter la différence et contacter le médecin coordonnateur de l'HADAN pour la conduite à tenir.</li> </ul>
	Changement de la poche pour perfusion IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le changement de la poche pour perfusion IV doit intervenir dans les 4 heures suivant l'heure indiquée, quel que soit le volume restant dans la poche à perfusion en place.</li> </ul>
	Interruption du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Après une interruption de 4 heures ou plus, vous devez contacter le médecin coordonnateur de l'HADAN afin d'organiser une hospitalisation du patient.</li> </ul>

	Soin au niveau du site du cathéter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La solution de BLINCYTO® est une solution sans conservateur. Une technique aseptique doit toujours être respectée lors de l'administration de BLINCYTO®.</li> </ul>
Conseils	Évènements neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluez les patients pour détecter les signes et symptômes d'évènements neurologiques (ex: confusion, désorientation, vertiges, tremblements, crises convulsives) avant et pendant le cycle de traitement . Réaliser un test d'écriture quotidiennement pour aider à la surveillance des évènements neurologiques pendant le traitement par BLINCYTO®.</li> <li>• Sensibilisez les patients aux effets neurologiques possibles.</li> <li>• Recommandez aux patients : <ul style="list-style-type: none"> <li>• De ne pas conduire de véhicules, utiliser de machines lourdes ou effectuer des activités dangereuses lorsqu'ils reçoivent BLINCYTO®.</li> <li>• De contacter l'HADAN s'ils présentent des symptômes neurologiques</li> </ul> </li> </ul>
	Autres signes d'alerte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contacter le médecin coordonnateur de l'HADAN si : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthermie</li> <li>• Hypotension</li> <li>• Dyspnée</li> <li>• Douleur</li> <li>• Éruption cutanée</li> </ul> </li> <li>• Recommander aux patients de contacter l'HADAN s'ils présentent ses symptômes</li> </ul>

---

## RÉSUMÉ

Depuis une trentaine d'années, l'incidence des cancers en France ne cesse d'augmenter, en particulier pour les cancers du sein, du colon, mais également les hémopathies. En parallèle, la médecine et les thérapeutiques progressent. Ces évolutions augmentent les besoins en soins oncologiques et participent à la saturation des plateaux techniques hospitaliers. En marge de ces constats, et face aux besoins exprimés des patients, les tutelles ont élaboré des mesures qui encouragent la chimiothérapie à domicile au sein d'établissements d'Hospitalisation À Domicile (HAD). Les tutelles souhaitent faire évoluer le système vers la création de parcours de santé coordonnés et pluridisciplinaires, qui garantissent au patient l'accès à des soins de qualité et sécurisés au plus près de chez eux. La prise en charge en HAD répond à cette logique. Depuis plusieurs années, l'Hospitalisation À Domicile de l'Agglomération Nancéienne (HADAN) collabore avec le service d'hématologie du CHRU de Nancy pour l'accueil et la prise en charge des patients atteints d'hémopathie. Ce partenariat a permis l'externalisation du BORTEZOMIB (VELCADE®) et de l'AZACITIDINE (VIDAZA®) grâce à la création de parcours de soins. Le succès de la démarche ouvrit la voie à d'autres parcours de prise en charge de traitements anticancéreux injectables. L'HADAN et le service d'hématologie du CHRU de Nancy ont, une nouvelle fois, réuni leurs compétences respectives, pour élaborer un parcours de soins permettant la surveillance et l'administration du BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) en HAD chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec Chromosome Philadelphie négatif, en rechute ou réfractaire. Ce parcours fut décliné en deux circuits, un circuit dédié exclusivement à la surveillance de l'administration du produit en HAD, et un circuit dédié à l'externalisation complète de la molécule chez les patients éligibles. Dans un premier temps, seul le parcours surveillance fut appliqué afin de disposer d'un recul suffisant avant d'envisager une externalisation. La première surveillance de BLINATUMOMAB à l'HADAN eut lieu début 2018. Les premiers retours sont encourageants, avec l'absence d'événement indésirable de grade > 2 survenu durant les séjours en HAD. Désormais, l'établissement est prêt à accueillir les premières externalisations de BLINATUMOMAB en HAD. À terme, ces travaux réalisés sur les parcours de prise en charge du BLINATUMOMAB en HAD pourront servir de base à la création d'un référentiel de bonnes pratiques diffusé à l'échelle de la région Grand Est. Même si le BLINATUMOMAB reste un traitement peu employé, l'élaboration d'un parcours de prise en charge en HAD répond à la logique des politiques de santé actuelles, qui entendent soulager les hôpitaux et offrir aux patients l'opportunité de poursuivre en sécurité leur traitement anticancéreux à domicile.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Management of Home Care Hospitalization of patients treated with BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) : an example of a patient's course of care devised by Hospital Care at Home in NANCY.

---

**THÈSE :** MÉDECINE GÉNÉRALE - ANNEE 2019

---

**MOTS CLEFS :** Leucémie aigue lymphoblastique - Chimiothérapie à domicile - Immunothérapie - BLINATUMOMAB - Hospitalisation à domicile - Parcours de soins.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Cedex

---