

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR



ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB-BLIDA-1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

*Étude de stabilité dans la gestion des reliquats
en milieu hospitalier : intérêt pharmaco-économique
Cas du Bortezomib*

Thèse d'exercice présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN
PHARMACIE

Soutenue le 14 Juillet 2021 par :

Dr ALLALI Nesserine & Dr SAFAR BATI Ibtissem

Promotrice du mémoire :

- Dr.BELAIDLF : Maitre assistante en chimie analytique .

Membre de Jury :

- Dr.IMOUDACHE.S: Maître assistant en pharmacologie-USDB-1- ... Président de Jury.
- Dr.BENHAMIDA.H: Maître assistante en chimie minérale-USDB-1-...Examinatrice.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR



ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB-BLIDA-1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

*Étude de stabilité dans la gestion des reliquats
en milieu hospitalier : intérêt pharmaco-économique
Cas du Bortezomib*

Thèse d'exercice présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN
PHARMACIE

Soutenu le 14 Juillet 2021 par :

Dr ALLALI Nesserine & Dr SAFAR BATI Ibtissem

Promotrice du mémoire :

- Dr.BELAIDI.F : Maitre assistante en chimie analytique .

Membre de Jury :

- Dr.IMOUDACHE.S: Maître assistant en pharmacologie-USDB-1- ... Président de Jury.
- Dr.BENHAMIDA.H: Maître assistante en chimie minérale-USDB-1-...Examinatrice.

Remerciements

Nous souhaitons adresser nos remerciements distingués et toute notre gratitude aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce projet de Doctorat.

En préambule à ce mémoire, nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux qui nous a aidé et qui nous a donné la force, le courage et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nous tenons dans un deuxième temps à exprimer toute notre reconnaissance à notre directrice de mémoire, Madame Farah Belaidi. Nous la remercions de nous avoir encadré, orienté, et conseillé.

Nos vifs remerciements vont aux membres du jury, Docteur Immoedche et Docteur Ben Hamida pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant de scruter notre travail et de l'enrichir par leur propositions.

Nos sincères remerciements vont également s'adresser au Professeur Bradai Mohamed nous lui exprimons notre immense gratitude pour nous avoir accueillis dans son service, ainsi qu'à tout le personnel infirmier (Mme Saïda, Mr Fodil, ...)

Un grand merci également à monsieur Lyes Reguieg, Fahyaoui Amar, Moussa Guendouz pour avoir eu la patience de répondre à nos innombrables questions.

Nous aimerions exprimer en dernier lieu notre gratitude à toutes les personnes, trop nombreuses pour les citer, qui ont pris le temps de discuter notre sujet. Chacun de ces échanges nous a aidés à faire avancer notre analyse.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

À celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs à la source d'amour incessible, à celle qui m'a béni par ces prières, qui doit tout mon respect..... Ma mère « Habbas Amel »

À mon support dans ma vie qui m'a appris, m'a supporté et qui m'a dirigé vers la réussite Mon père Ali Allati

À mes deux frère Rachid et Riad qui m'ont soutenu tout au long de ce parcours haletant qui savent toujours comment procurer le bonheur à toute la famille .

À ma grand-mère Mani Djamila , mes oncles et tante de la famille Allati et Habbas que dieu leur donne une longue et joyeuse vie .

À tous les cousins et les cousines que j'aime beaucoup .

À mon âme sœur et ma confidente Sarah Djabati .

À ma camarade et ma meilleure amie Lydia Ait Mokhtar.

À ma belle-famille et mon fiancé qui n'a pas cessé de m'encourager et me soutenir et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, que dieu lui offre tout le bonheur du monde

À ma Binôme Safar Bati ibtissem pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Hesserine Allati

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail à la femme qui m'a donné un jour la vie, mon adorable mère « ZEMER Fatiha », merci pour tes prières, tes encouragements, c'est par lesquels que j'ai pu surmonter tous les obstacles, merci pour tout ton amour, tu es toujours prête à tout donner pour moi. Tu es la plus courageuse que j'ai connue et de loin la plus généreuse, tu es unique

À l'homme, mon précieuse offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et mon respect: mon chère père « SAFAR BATO Mouhamed », c'est grâce à toi si aujourd'hui, j'ai moi aussi trouvé cette force d'avancer et de croire en mes rêves

À mon unique sage frère « Shakib » qui m'a conseillé, aidé et m'a accordé son soutien dans les moments les plus difficiles

À mes grandes sœurs Aicha et Skram qui m'ont comblé d'amour et m'ont toujours encouragé et soutenu durant ces années d'études.

À mes petites sœurs Fousra et Rihab Qui ont toujours été ma source de d'inspiration et de joie.

À mon amie et ma sœur Lachgar Anfel et à mes belles amies, Zineb, Manel, Hadjer, Wafaa Bekkaye pour leurs soutiens aux moments difficiles vous êtes les meilleures amies au monde

À ma binôme Allali Nesserine pour ses grands efforts, son soutien, sa patience tout au long de ce projet.

Othyssem Safar Bati

Table des matières

Liste des figures :	I-11
Liste des tableaux :	I-15
Liste des abréviations :	I-17
Introduction	1
I CHAPITRE I : FACTEURS INFLUENÇANTS LA STABILITÉ.....	6
I.1 Facteurs extrinsèques :	7
I.1.1 La température :	7
I.1.2 L'humidité :	9
I.1.3 L'Oxygène (O ₂) :	10
I.1.4 La lumière :	10
I.2 Facteurs intrinsèques :	11
I.2.1 Systèmes médicamenteux et état physique du médicament :	11
I.2.2 Interaction PA-excipient :	12
I.2.3 Interaction entre médicament et son conditionnement ou dispositif médical: ...	13
I.2.4 Influence du pH :	18
I.2.5 Chiralité :	20
I.2.6 Polymorphisme :	22
Conclusion	25
II CHAPITRE II : PRINCIPAUX PROCESSUS DE DEGRADATION D'UN MÉDICAMENT.....	26
II.1 L'hydrolyse :	27
II.1.1 Molécules sensibles à l'hydrolyse :	27
II.1.2 Protection contre l'hydrolyse due à l'humidité :	30
II.2 L'Oxydation :	31
II.2.1 Molécules sensibles à l'oxydation :	31
II.2.2 Protection contre l'oxydation :	32
II.3 La photo-dégradation :	35
II.3.1 Molécules sensible à la lumière :	35
II.3.2 Protection contre la photo-dégradation :	37
II.4 La contamination microbienne :	38
II.4.1 Source de contamination :	39

II.4.2	Médicaments contaminés :	41
II.4.3	Protection contre la contamination microbienne :	42
	Conclusion	46
III	CHAPITRE III : LA CONSERVATION ET LA PEREMPTION D'UN MÉDICAMENT	47
III.1	La date de péremption :	48
III.1.1	Les recommandations pratiques :	49
III.1.2	La détermination de la date de péremption :	50
III.2	Conditions de conservation recommandées :	50
III.2.1	Conservation et durée d'utilisation après ouverture :	52
	Conclusion	57
IV	CHAPITRE IV : TYPES DE STABILITE ET METHODES DE CONTROLE	58
IV.1	Stabilité physique :	59
IV.1.1	Définition :	59
IV.1.2	Détermination de la stabilité physique :	60
IV.2	Stabilité chimique :	70
IV.2.1	Définition :	70
IV.2.2	Etude de la stabilité chimique :	70
IV.2.3	Détermination du pH :	70
IV.2.4	Détermination de l'Osmolalité :	71
IV.2.5	Etude de l'uniformité de teneur en principe actif et de produit de dégradation :	72
IV.3	Stabilité microbiologique :	79
IV.3.1	Définition	79
IV.3.2	Détermination de la stabilité microbiologique :	79
IV.4	Stabilité thérapeutique :	80
IV.4.1	Définition :	80
IV.5	Stabilité toxicologique :	80
IV.5.1	Définition :	80
	Conclusion	81
V	CHAPITRE V : LES TYPES D'ETUDES DE LA STABILITE	82
V.1	Notion de zones climatiques :	83
V.2	Objectif d'étude de la stabilité :	83
V.2.1	Sur le principe actif seul :	83
V.2.2	Sur les produits finis :	84

V.3 Etude de stabilité sur la substance médicamenteuse :	84
V.3.1 Essais sous contraintes :	84
V.3.2 Fréquence des essais :	84
Conditions d'entreposage	85
V.4 Etude de stabilité sur le produit médicamenteux :	85
V.4.1 Généralités :	85
V.4.2 Essais de photostabilité :	85
V.4.3 Fréquence des essais :	86
V.5 Tests de stabilité par extrapolation :	86
V.6 Évaluation :	87
V.7 Études de stabilité du médicament après reconstitution ou dilution :	87
Conclusion	89
VI CHAPITRE VI : STABILITÉ DU BORTEZOMIB ET SON CIRCUIT A L'HÔPITAL DU JOUR	92
VI.1 Circuit de la chimiothérapie à l'hôpital :	93
VI.1.1 La prescription :	93
VI.1.2 Analyse des prescriptions :	93
VI.1.3 Administration :	94
VI.2 Le Bortézomib :	95
VI.2.1 Définition :	95
VI.2.2 Définition du myélome :	96
VI.2.3 Mode d'action :	96
VI.2.4 Indications thérapeutiques :	97
VI.3 Etude de stabilité du Bortézomib :	97
VI.3.1 Facteurs influençant la stabilité du Bortezomib :	97
VI.3.2 Etude visant à prolonger la durée de stabilité :	107
VI.3.3 Stabilis :	109
CHAPITRE VII : ETUDE PHARMACOÉCONOMIQUE CAS DU BORTEZOMIB	114
VI.4 Evaluation du coût de la consommation :	116
VI.4.1 Etude par mois :	116
VI.4.2 Estimation annuelle :	117
VI.5 Evaluation du déficit budgétaire :	118
VI.5.1 Perte dû au rejet du reliquat à la fin de la journée :	118
VI.5.2 Perte dû au phénomène d'adsorption :	119

VI.5.3 Pertes dû à la désorganisation et au manque du matériel :.....	122
VI.6Evaluation du déficit budgétaire annuel estimé :.....	123
VI.7Les solutions proposées pour la minimisation des pertes :.....	126
VI.7.1 Solutions destinées à l'hôpital :.....	126
VI.7.2 Solutions destinées au laboratoire fabricant :	129
VI.7.3 Solution destiné aux patients alités :	130
VI.7.4 Solution destinée à l'industrie pharmaceutique :	131
VI.8Coût d'acquisition du matériel :	132
VI.9Rentabilité du Bortézomib après la mise en place d'un plan de gestion des reliquats :	
133	
Conclusion :	136
Références bibliographiques :.....	138

Liste des figures :

Figure 1 : Courbes d'évolution des teneurs en amoxicilline des différents échantillons reconstitués conservés à 30 ± 2 °C.....	8
Figure 2 : Courbes d'évolution des teneurs en amoxicilline des différents échantillons reconstitués conservés à 5 ± 3 °C.....	8
Figure 3 : Contamination de gélule et des comprimés par des moisissures.....	9
Figure 4 : Phénomènes d'instabilité des émulsions	12
Figure 5 : Les interactions possibles entre le contenant et le contenu.	13
Figure 6 : L'adsorption entre le médicament et la surface du contenant.	14
Figure 7 : L'absorption du médicament dans le contenant.	14
Figure 8 : Concentration du Diazépam après passage dans un tube de pvc en présence de différents plastifiants à une même échelle de dureté Shore 80	15
Figure 9 : Evaluation de l'altération du coefficient de diffusion du diazépam (shore 80) au cours du temps.....	15
Figure 10 : Concentration du diazépam dans des tubes alternatifs et dans un tube pvc (80shore) comme référence	16
Figure 11 : Phénomène de Migration- Relargage.	16
Figure 12 : (B) Etat de surface d'un tube en Silicone sous microscope électronique (2Kv, 1.000) après une exposition de 7 jours à une solution de bicarbonate 1.4%	Erreur ! Signet non défini.
Figure 13 : (A) Etat de surface d'un tube en polyuréthane sous microscope électronique (2Kv, 1.000) après une exposition de 7 jours à une solution de bicarbonate 1.4%	17
Figure 14 : phénomène de perméation.....	17
Figure 15 : Cristaux de furosémide dans une solution de glucose 5%	20
Figure 16 : Deux (2) énantiomères de la Cétirizine.	20
Figure 17 : Deux (2) énantiomères de l'Ibuprofène.....	21
Figure 18 : Deux (2) énantiomères du methylphenedate	21
Figure 19 : Deux (2) énantiomères de Thalomid	22
Figure 20 : Enfants avec une atrophie des membres supérieurs.	22
Figure 21 : Comportements comparés en dissolution de diverses formes physiques de la novobiocine.....	23

Figure 22 : Différents profils de libération du prednisolone à 37°C obtenus au cours des 18 jours suivant la fabrication.	24
Figure 23 : Molécules inactifs résultantes de la dégradation du Betamethasone.....	28
Figure 24 : Molécules résultantes de la dégradation de l'ampicilline.....	28
Figure 25 : Sachets défectueux contenant les cartes Vitek	29
Figure 26 : Les dérivés inactifs de la dégradation du Xylométazoline.	29
Figure 27 : Pastilles de dessiccations	30
Figure 28 : Condition de conservation mentionnée sur le conditionnement secondaire. .	30
Figure 29 : structure chimique de la prométhazine avec un atome de soufre centrale en jaune.	31
Figure 30 : La coloration jaune de la poudre du Dithrano.	32
Figure 31 : Graphe montrant le ralentissement de l'oxydation en présence d'anti oxydant	33
Figure 32 : Un flacon de Perfalgan contenant un gaz inerte (l'azote)	34
Figure 33 : Gaz protecteur inerte en jaune à la surface de la solution médicamenteuse bleue	34
Figure 35 : Flacon incolore contenant un médicament photosensible	37
Figure 34 : Flacons colorés protégeant contre la pénétration de la lumière.....	37
Figure 37 : Tubulure opaque aux rayons UV pour les médicaments photosensibles	38
Figure 36 : Seringue colorée pour les médicaments photosensibles.....	38
Figure 38: Mention « à protéger de la lumière » sur un conditionnement secondaire d'un médicament	38
Figure 39 : Une boîte multi-doses de Galactogil.	41
Figure 40 : Date de préemption mentionnée sur le conditionnement primaire, secondaire et sur l'étiquette.....	49
Figure 41: Signe de la date limite d'utilisation après ouverture	50
Figure 42: Mention de la date limite après ouverture sur un tube de crème solaire.	50
Figure 43: Comptage de particules avec capteur par blocage de lumière.....	61
Figure 44: Le principe d'extinction de la lumière.....	61
Figure 45: Illustration simplifiée de capteur.	62
Figure 46 : Viscomètre.....	64
Figure 54 : Appareil à désagrégation	65
Figure 55: Appareil de test de désagrégation.....	67
Figure 56: Dessiccateur.....	68

Figure 57 : Étuve de séchage et balance.	69
Figure 47: pH-mètre.....	71
Figure 48 : L'osmomètre.	72
Figure 49: Schéma représentant le fonctionnement de l'HPLC.	73
Figure 50: Appareil HPLC.....	74
Figure 51: Exemple d'une chaîne HPLC couplée à un détecteur UV-visible.	75
Figure 52: Schéma simplifié d'un spectromètre de masse.	76
Figure 53: Schéma d'une instrumentation d'électrophorèse capillaire.	77
Figure 58: Structure chimique du Bortézomib.....	95
Figure 59 : interaction molécule protéasome / bortézomib.....	96
Figure 60: Structure montrant la carence électronique de l'acide boronique	98
Figure 61 : chromatogramme obtenu après dégradation du bortézomib par la chaleur à 60°C pendant 24 heures.....	99
Figure 62: Superposition des chromatogrammes obtenus après dégradation basique du bortézomib par du NaOH 5N et 1N en 30 minutes	100
Figure 63: Superposition des deux chromatogrammes obtenus après dégradation du Bortézomib par l'HCl 1N après 16h, et 24h.....	101
Figure 64: Superposition des chromatogrammes obtenus après oxydation du Bortézomib avec du HClO à 0,00096%, 0,0096% et 0,096%	102
Figure 65: le mécanisme de formation d'ester boronique de mannitol et du Boroxine. 104	
Figure 66: Chromatogramme obtenu après injection de 50 µL de mannitol	Erreur !
Signet non défini.	
Figure 67: Chromatogramme obtenu après injection de 50 µL de NaCl 0,9%.....	Erreur !
Signet non défini.	
Figure 68: réacteur photochimique	105
Figure 69: Lieu de section de la molécule par l'onde 254.	105
Figure 70 : Attraction entre le Bortézomib et le verre	106
Figure 71 : Concentrations du Bortézomib détectées pendant 21 jours de conservation à +4 C° et +23 C° dans des fioles et seringues	108
Figure 72 :Interprétation des signes utilisés dans le tableau	111
Figure 73: Condition de conservation, notice du Bortézomib	119
Figure 74 : Gouttes collées sur la paroi interne du flacon	120
Figure 75: Goutte de 0.02 ml collée au fond du flacon renversé	120
Figure 76 : Solution de Bortézomib (1.4ml) occupant plus 1/10 du flacon.....	121

Figure 77: Flacon renversé avec une goutte piégée entre les parois du bouchon	121
Figure 78: Aiguille à insuline utilisée pour l'injection de	122
Figure 79 : Pourcentage (%) des différents causes de perte de Bortezomib.....	124
Figure 80 :Pourcentage (%) du cout de consommation et de perte annuelle estimé.....	125
Figure 81: perforateur (spike) avec filtre	127
Figure 82: Dispositif de prélèvement Spike et aiguille 40mm.....	128
Figure 83: Modèles de support pour flacons.....	128
Figure 84: un flacon ombré avec un bouchon à vis	130
Figure 85 : Un sac isotherme	131
Figure 86: Rentabilité des solutions proposées selon l destination.....	135

Liste des tableaux :

Tableau 1 : aspect et pH de quelques médicaments acides et basiques avant un mélange extemporané	18
Tableau 2 : Aspect et pH des mélanges extemporanés de médicament acide avec médicament basique	19
Tableau 33 : Médicaments à protéger de la lumière lors de la conservation (listes non exhaustive)	36
Tableau 4: Médicaments à protéger de la lumière lors de la conservation et de l'administration (listes non exhaustive)	37
Tableau 5 : Médicaments à protéger de la lumière	37
Tableau 6 : Liste de certains contaminants des matières premières.....	40
Tableau 7: Les conservateurs utilisés selon la forme pharmaceutique.	43
Tableau 8: Médicaments et température extrême dans les véhicules sanitaire.....	52
Tableau 9: La durée de validité des préparations ophtalmiques après ouverture en fonction des conditions de conservation. [59].....	53
Tableau 10: La durée de validité des préparations nasales et auriculaires après ouverture en fonction des conditions de conservation. [59].....	54
Tableau 11: La durée de validité des préparations ophtalmiques après ouverture en fonction des conditions de conservation.	55
Tableau 12 : La durée de validité des préparations orales après ouverture en fonction des conditions de conservation. [59]	56
Tableau 13 : Limites en particules visibles et invisibles des préparations sous forme de solutions.	63
Tableau 14: Condition d'etudes de la stabilité selon les zones climatiques	83
Tableau 15 : Fréquence des essais de la stabilité pour les substances médicamenteuses .	85
Tableau 16 : Fréquence des essais de la stabilité pour les produits de dégradation .	86
Tableau 17 : Concentrations du Bortezomib detectées pendant 21 jours de conservation à +4 C° et +23 C° dans des fioles et seringues	107
Tableau 18 : résumant, la durée de stabilité d'une solution de Bortézomib, (1mg/l) / (2.5mg/l) dans son conditionnement primaire ou dans une seringue, dans différents conditions de conservation	109
Tableau 19: Coût d'acquisition d'un flacon du Bortézomib.....	116

Tableau 20: La consommation et le coût des flacons de Bortezomib pendant le mois de Mars et Avril 2021	116
Tableau 21: La consommation et le coût des flacons de Bortezomib annuels estimés ..	118
Tableau 22: Les pertes dû au rejet des reliquats	119
Tableau 23: les pertes dû au phénomène d'adsorption.	121
Tableau 24: les pertes dû au manque d'organisation et de matériels.	123
Tableau 25: Les pertes annuelles estimées et leur coût.....	123
Tableau 26: Pourcentage des coûts annuels estimés de la consommation et des pertes .	124
Tableau 27: Rôle et coût d'acquisition du matériel nécessaire pour une bonne gestion des reliquats	132
Tableau 28: Rentabilité estimée du Bortezomib par les solutions proposées	133

Liste des abréviations :

ANSM	Agence national de sécurité du médicament et des produits pharmaceutiques.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
BTZ	Bortezomib .
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance.
CHU	Centre hospitalo-universitaire.
SC	Sous cutané.
HEPA	(High Efficiency Particulate Air).
ICH	International Conference of Harmonization.
IV	Intraveineuse.
OMS	Organisation mondiale de la santé
PD	Produit de dégradation.
PA	Principe actif.
PE	Polyéthylène.
PH	Potentiel Hydrogène.
UV	Ultra-Violet.
SC	Sous cutané.

Introduction

Aujourd'hui, le médicament est devenu un médiateur d'enjeux sociaux - économiques, il fait l'objet d'une abondante littérature en sciences pharmaceutiques se rapportant à différentes étapes de son cycle de vie, Comme le rappelle Dagognet dans son livre (La Raison et les remèdes 1964), « le médicament est alternativement un instrument qui sauve et un poison ». Ainsi, pour le spécialiste du médicament, promouvoir son bon usage suppose également de s'assurer de sa qualité en passant par une chaîne de responsabilités : production, prescription, consommation et efficacité dans laquelle les pharmaciens jouent un rôle essentiel. Nous portons donc l'objectif de notre mémoire sur un maillon indispensable de cette chaîne « **Les études de stabilité** » qui lie la qualité du médicament à la sécurité des usagers ainsi qu'à sa rentabilité économique

La stabilité des préparations pharmaceutiques étant un élément crucial quant à leur bon usage. Les pharmacopées de médicaments ont consacré plusieurs lignes à cet effet. Selon La pharmacopée américaine, la stabilité d'un produit est définie comme étant son aptitude à conserver dans les limites fixées et durant toute la période de stockage et d'utilisation, les propriétés et les caractéristiques qu'il possédait au moment de sa fabrication.

Les praticiens ont pris l'habitude d'accorder l'intérêt principalement à la stabilité des médicaments avant l'ouverture pour pouvoir les commercialiser. Cependant ils ont attaché moins d'importance à la stabilité d'une préparation médicamenteuse multi doses après son ouverture ou bien sa reconstitution alors qu'une étude de stabilité sur un produit entamé s'avère primordiale pour la sécurité du consommateur dans le cas des médicaments officinaux encore plus indispensable pour les préparations à usage hospitalier tels que les anticancéreux dont leurs préparations dans les pharmacies hospitalières permettent de répondre de façon adaptée aux besoins spécifiques des patients hospitalisés, besoins non satisfaits par l'industrie pharmaceutique.

Cependant, ces anticancéreux épuisent une part importante du budget alloué aux établissements hospitaliers compte tenu de l'onérosité des molécules anticancéreuses surtout celles de la thérapie ciblée et des reliquats engendrés par leur reconstitution.

C'est dans ce genre de circonstance que « **l'étude de stabilité après ouverture** » trouve toute son utilité non seulement pour assurer la sécurité du patient mais aussi d'un point de vue économique étant donné que les reliquats d'anticancéreux peuvent être une source de gaspillage dans les établissements de santé entraînant des charges considérables. Cette problématique est posée dans de nombreux pays mais pas encore en Algérie. N'est-il pas donc temps de la soulever ?

C'est dans ce contexte que notre projet a ciblé la stabilité après ouverture de toutes les formes multi doses en général et la stabilité après la reconstitution d'un anticancéreux en particulier.

Le Bortezomib a été choisi comme exemple de médicament onéreux pour savoir s'il est possible de minimiser les dépenses en assurant une bonne gestion des reliquats basée sur les principes généraux de la stabilité après ouverture puisque nos hôpitaux assurent les traitements gratuitement même les plus onéreux, et risquent éventuellement de tomber dans un déficit financier dont le patient sera la seule victime.

Nous traitons donc dans notre mémoire, l'importance des études de stabilité après ouverture, son intérêt dans la gestion des reliquats des anticancéreux et nous proposons des recommandations pour minimiser les pertes en produit et les dépenses hospitalières en faisant ressortir les acquisitions qui en découlent.

Notre projet de Doctorat en pharmacie, consiste donc en :

**Les études de stabilités dans la gestion des reliquats en milieu
hospitalier : intérêt pharmacoéconomique
(Cas du Bortezomib)**

Historique

Les études de stabilité n'ont pas toujours été présentes dans l'industrie pharmaceutique, il aura fallu plusieurs tragédies dont la première était en 1961, celle de la (Thaladomide) pour sonner le glas de la production de médicaments sans règles rigoureuses.

Au fil des années les recommandations et les guides de bonne pratique autour du médicament se sont accru. Le principal référentiel « les bonnes pratique de fabrication » le BPF a été publié en 1978, il était structuré autour des 5 M MAERIEL, METHODES ,MILIEUX, MAINS D'ŒUVRE ET MATIERES puis il y a eu d'autres depuis cette date .

En 1990 est né l'ICH (Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain) cette organisation à défini trois thématiques principales : qualité, sécurité et efficacité. [1] Regroupées en 4 grands domaines : Quality Guidelines, Safety Guidelines, Efficacy Guidelines, Multidisciplinary Guidelines.

Les recommandations relatives aux études de stabilité appartiennent aux Quality Guidelines et sont les suivantes :

- Stability testing of new drugs products and substances – ICH Q1A(R2) (August 2003)
- Stability testing: Photostability testing of new drugs products and substances – ICH Q1B (January 1998)
- Stability testing : Stability testing for new dosage forms – ICH Q1C (January 1998)
- Evaluation of stability data – ICH Q1E (August 2002) (August 2003)
- Validation of analytical procedures: text and methodology – ICH Q2(R1)
- Impurities in new drug substances – ICH Q3A(R2)
- Impurities in new drug products – ICH Q3B(R2)
- Stability testing of biotechnological/biological products – ICH Q5C
- Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances – ICH Q6A
- Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products – ICH Q6B

Parallèlement aux travaux de l'ICH sur les études de stabilité, l'OMS rédige également son propre guide. La rédaction a commencé en 1988 et la première version a été adoptée en 1996. Sa structure est très proche de celle du module 3 du CTD (document technique commun) , à

savoir : une première partie qui traite du PA (principe actif) et une seconde qui développe le PF(produit fini) ,par ailleurs, à l'intérieur même de ces deux parties, les chapitres traités sont quasiment identiques pour la partie « étude de stabilité ». [1]

Les chapitres en commun sont les suivants :

- description générale
- sélection des lots étudiés
- système de conditionnement
- spécifications appliquées
- fréquence des tests
- conditions de stockage
- engagement de stabilité, évaluation
- étiquetage
- étude de stabilité commerciale

La partie la plus importante et la plus utilisée de ce guide est la troisième et plus spécifiquement « l'annexe 1 » qui résume pour chaque pays membre de l'OMS les conditions à utiliser lors des tests de stabilité à long terme. Pour cela, l'OMS a défini initialement 4 zones climatiques différentes : I, II, III et IV et à chaque zone correspond des conditions qui doivent être utilisées lors des études de stabilité à long terme.

Chaque pays membre est donc classé dans l'une de ces quatre zones en fonction de deux critères : la température annuelle moyenne mesurée à l'air libre et la moyenne annuelle de la pression partielle de vapeur d'eau.

Etant donné que la plus grande rigueur a toujours été apportée à la fabrication des médicaments, ceux-ci doivent avoir une qualité définie en termes de sécurité d'emploi et de protection de la santé publique particulièrement après leurs ouverture .Les données de stabilité des médicaments étant des informations indispensables à l'assurance de cette protection de la santé, le pharmacien doit toujours avoir recours à la consultation des pharmacopées et référentiels de médicaments tel que ICH guideline dans sa pratique quotidienne puisque les études de stabilité ont la particularité d'être le seul lien avec le site de production une fois que la spécialité a été commercialisée.

Le nombre important de domaines qui touchent à ces études de stabilité en font donc un élément majeur afin de développer, produire et commercialiser des médicaments de qualité.

Partie théorique

**CHAPITRE I : FACTEURS INFLUENÇANTS
LA STABILITÉ**

Pour maintenir la stabilité d'une formule médicamenteuse, il est important de bien comprendre la structure et les caractéristiques du médicament ainsi que l'impact des différents facteurs physiques, chimiques, microbiologiques, toxicologiques et environnementaux sur sa formulation. Ceci permet d'assurer les conditions optimales de stockage, de transport et de minimiser les risques d'altération du produit.

Les conditions assurant une meilleure stabilité du médicament sont différentes, elles varient suivant la forme galénique (crème, solution, comprimé etc) et la sensibilité des constituants, ces conditions dépendent directement de plusieurs facteurs influençant la stabilité et sont repartis en deux grandes classes : Les Facteurs extrinsèques ou les facteurs environnementaux (température, humidité, oxygène, et la lumière) et les facteurs intrinsèques qui ont une relation directe avec la nature et la composition du médicament (état physique du médicament , chiralité , polymorphisme , interaction Pa-EXCIPIENT , interaction contenu-contenant). L'exposition exagérée ou en absence des mesures de précaution induit des modifications des propriétés physico-chimiques du médicament, ce qui peut accélérer le processus de dégradation et par conséquent une diminution de l'activité et de l'efficacité du traitement.

I.1 Facteurs extrinsèques :

I.1.1 La température :

La température est le degré de chaleur ou de froid de l'atmosphère en un lieu « dictionnaire robert », elle est considérée comme facteur de dégradation potentiel le plus actif et le plus permanent.

La température a un impact sur toutes les réactions chimiques et selon une augmentation ou une diminution de la température, le changement de propriétés physiques ou chimiques peut être positif ou négatif. [3]

• La chaleur peut :

- Catalyser les réactions chimiques en augmentant le déplacement particulaire ce qui engendre davantage de collisions efficaces et conséquemment, une réaction plus rapide contrairement à un système refroidit où le déplacement particulaire est ralenti et par conséquent la vitesse de réaction diminue, c'est la raison pour

laquelle on conserve les médicaments à une température ambiante ou au réfrigérateur à une température fraîche. [4]

On note l'exemple d'une étude réalisée au cote d'ivoire en 2019 sur une forme orale reconstituée d'amoxicilline (250mg/5ml), sa stabilité chimique a été étudiée sur six échantillons (A, B, C, D, E) reconstitués et conservés à deux températures différentes ($5\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $30\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant une durée minimale de traitement de 6 jours consécutifs.

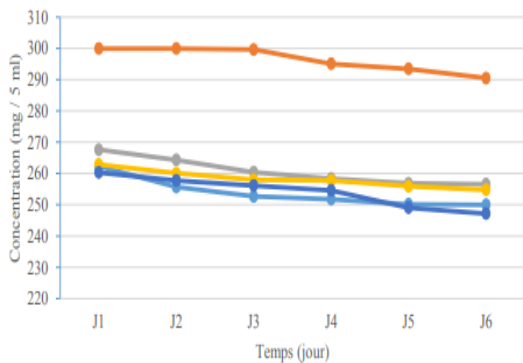


Figure 1 : Courbes d'évolution des teneurs en amoxicilline des différents échantillons reconstitués conservés à $5\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$

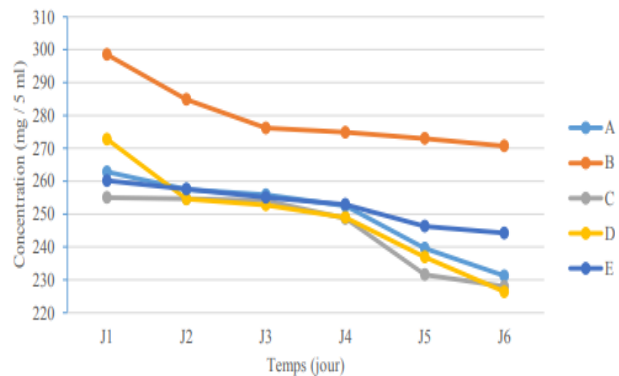


Figure 2 : Courbes d'évolution des teneurs en amoxicilline des différents échantillons reconstitués conservés à $30\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

On remarque que la teneur en amoxicilline des suspensions reconstituées conservées à température ambiante décroît plus vite que celle des échantillons conservés entre $5\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Cette expérimentation a montré aussi que le taux de dégradation d'amoxicilline en 6 jours pour les échantillons conservés au réfrigérateur reste inférieur ou égal à 5%, donc conforme aux normes spécifiées (norme $\leq 10\%$) (USP 31, 2008) contrairement aux échantillons conservés à température ambiante qui ont un taux de dégradation supérieur à 6% allant jusqu'à plus de 17% [5]

- entraîner le développement des micro-organismes : les micro-organismes, comme tous les êtres vivants, se développent dans certaines conditions qui dépendent du milieu nutritif sur lequel ou dans lequel ils évoluent, de l'humidité et de la température particulièrement quand elle est comprise entre 20°C et 40°C . [128]



Figure 3 : Contamination de gélule et des comprimés par des moisissures

- entraîner des modifications de l'état physique (dureté, viscosité, inversion de phase des émulsions...) par conséquent, le principe actif n'est plus réparti de façon homogène dans l'excipient [3], c'est le cas des médicaments sous forme de suppositoires ou d'ovules qui sont susceptibles de fondre en cas de forte chaleur, les crèmes et pommades peuvent également changer d'aspect. Il est donc important de les conserver au frais et de savoir que toute modification importante de la couleur ou de la texture (séparation entre la phase grasse et la phase aqueuse) après exposition à la chaleur, indique un changement des propriétés physico-chimiques et une baisse d'efficacité [6].

- **Le froid peut :**

En générale avoir des conséquences sur leur stabilité ou leur qualité par perte significative d'efficacité, cristallisation irréversible, augmentation de la viscosité du produit, perte d'homogénéité ou dénaturation protéique c'est le cas d'insuline par exemple, lors de la décongélation de formes pharmaceutiques liquides, un précipité ou des particules peuvent se former entraînant une mauvaise remise en solution. [129]

I.1.2 L'humidité :

C'est la Teneur en eau d'un sol ou de l'atmosphère [7], elle peut agir sur la stabilité des médicaments en étant élevée ou faible on a :

- **Humidité relative faible :**

- Perte en eau pour les formes liquides en conditionnement plastiques semi-perméable. [3]

- **Humidité relative élevée :**

- Modification des caractères physiques : dureté, friabilité, on donne l'exemple des pommades [3] les composants de base pour les onguents peuvent être caractérisés par leur numéro d'eau (la quantité maximale d'eau que 100 g d'une base de médicament peut contenir à une température donnée), un excès d'humidité peut

nuire à la stabilité, au taux de libération et à la consistance de la préparation du médicament. Les normes relatives à la teneur en eau de la plupart des composants de base utilisés dans la préparation des médicaments sont définies dans la pharmacopée américaine (USP). [9] On a aussi les sels de réhydratation orale qui sont transformés en une masse compacte, plus ou moins brunâtre et insoluble et deviennent ainsi impropres à la consommation, quelle que soit leur date de péremption.

- Hydratation : en atmosphère ambiante et humide, certains composés s'hydratent par reprise d'eau, on donne l'exemple d'un agent humectant « la glycérine » :[3]
 - Utilisée comme laxatif sous forme de suppositoires pour le soulagement de la constipation occasionnelle, elle agit en ramollissant les selles en retenant l'eau dans les intestins.
 - En cosmétologie cette dernière attire toute l'humidité qu'elle trouve dans la peau et les cheveux et peut alors au contraire les dessécher [130]
- Développement de micro-organismes : l'excès d'humidité favorise la prolifération des microbes, tels que les moisissures, les champignons et les bactéries, qui peuvent à leur tour produire des spores, des fragments de cellules et des éléments organiques volatils qui se répandront dans l'air ambiant entraînant une altération chimique du médicament [11]
- L'hydrolyse est observée dans la majorité des cas avec les antibiotiques, on va illustrer ce point dans le chapitre « mode de dégradation du médicament »

I.1.3 L'Oxygène (O₂) :

La présence d'oxygène au sein d'une préparation peut entraîner l'instabilité de celle-ci par oxydation d'un de ses composants préférentiellement certains groupements hydroxyles, hétérocycles aromatiques, groupement diène des corps gras insaturés ...des médicaments et des vitamines ... Le choix et le respect de l'intégrité du contenant seront des éléments importants à prendre en considération pour éviter une diffusion de l'oxygène dans le temps à travers celui-ci. [13]

I.1.4 La lumière :

C'est un rayonnement électromagnétique dont la longueur d'onde, comprise entre 400 et 780 nm, correspond à la zone de sensibilité de l'œil humain, entre l'ultraviolet et l'infrarouge.

Ce rayonnement est un paramètre susceptible de provoquer une instabilité chimique des molécules photosensibles, tel que : [13]

- Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode) c'est le cas d'iodure d'hydrogène utilisé contre les mucosités de l'appareil respiratoire, ce gaz se colore en violet par libération d'iode sous action de la lumière, pour cela il doit être conservé en récipient opaque. [14]
- Photo-oxydation (réactions d'oxydo- réduction, réarrangement des cycles ou dépolymérisation), La lumière du jour ou de manière plus spécifique les rayons UV peuvent catalyser des réactions d'oxydation et d'hydrolyse. La photolyse, selon la molécule, est directement proportionnelle à l'intensité de la lumière et de sa longueur d'onde. [13]
- Formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation. [3]

I.2 Facteurs intrinsèques :

I.2.1 Systèmes médicamenteux et état physique du médicament :

- Les systèmes médicamenteux à entropie élevée (désordre moléculaire) : c'est le cas des suspensions et des émulsions qui sont thermodynamiquement instables et peuvent se déstabiliser de différentes manières entraînant deux type d'instabilité, les instabilités réversibles par une simple agitation comme la sédimentation, et les instabilités irréversibles comme le phénomène d'inversion de phase (figure4) provoquant ainsi un changement de couleur, d'odeur ou d'aspect et par conséquence diminution de l'efficacité du médicament. [15]

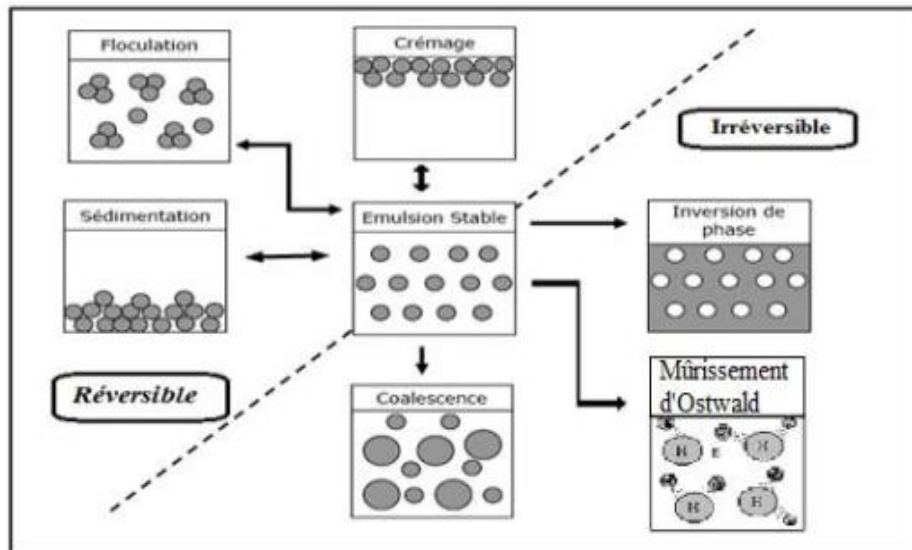


Figure 4 : Phénomènes d'instabilité des émulsions

- les formes sèches sont le plus souvent stables par rapport aux formes liquides qui sont les plus susceptibles de subir une contamination microbienne

I.2.2 Interaction PA-excipient :

Les excipients et les adjuvants ont longtemps été considérés comme inertes alors qu'ils peuvent avoir les mêmes contraintes que la substance active car la quantité d'excipients est souvent majoritaire dans une formulation médicamenteuse. Une interaction peut avoir lieu entre un principe actif et les excipients ou entre les excipients eux-mêmes dans un même produit.

Les approches rationnelles de choix des excipients ont été basées sur la probabilité potentielle de leurs interactions avec les principes actifs. Plusieurs études ont souligné l'existence des interactions comme la complexation, la liaison hydrogène, les interactions ion-dipôle, dipôle-dipôle et de van der Waal. Ces dernières peuvent modifier le comportement physicochimique, pharmacologique ou pharmacocinétique des médicaments.

On note le cas d'incompatibilité présentée par les Béta-bloquants, ces derniers possèdent des groupements fonctionnels comme l'hydrogène de l'amine secondaire de l'Aténolol qui est susceptible d'établir des liaisons hydrogène avec l'hydroxyde du mannitol provoquant une altération des propriétés chimiques du médicament, d'autres excipients comme le lactose ont engendré aussi la dégradation de l'aténolol avec un taux de 2%, [17]

Un autre cas d'incompatibilité est présenté par les spironolactone avec les stéarates de Mg. Des études de ratios stéarate/spironolactone ont permis de conclure que plus il y avait de stéarate de Mg par rapport à la Spironolactone, plus la dégradation de cette-dernière était importante, 94 % de teneur en principe actif en moyenne avec un ratio à (1,7)/1 et (7,2)/1 contre 98,5 % en moyenne avec un ratio 1/(5,7) et une formule sans stéarate. Cette dégradation de la

Spirolactone est due à la présence d'une fonction alcaline dans stéarate de Mg conduisant à l'hydrolyse des fonctions esters du principe actif. [18]

I.2.3 Interaction entre médicament et son conditionnement ou dispositif médical:

- les interactions possibles :

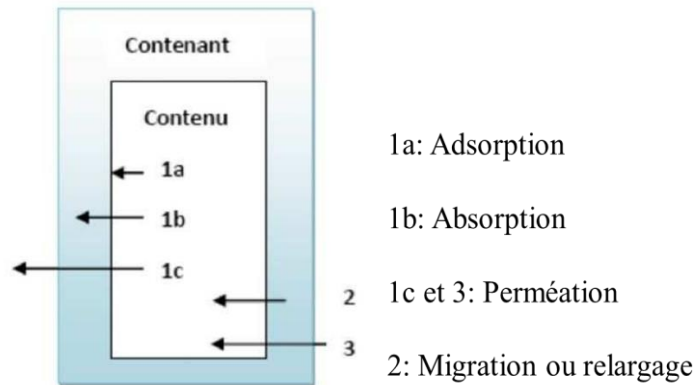


Figure 5 : Les interactions possibles entre le contenant et le contenu.

I.2.3.1 Phénomène de sorption :

Une préparation pharmaceutique peut être sujette à des interactions contenu/contenant avec les matériaux constitutifs des articles de conditionnement, le phénomène de sorption est susceptible d'évoluer dans le temps pendant la durée de conservation de la préparation. Ils sont essentiellement de 2 types : adsorption et absorption

✓ **L'adsorption** : est un phénomène de surface par lequel des molécules de gaz ou de liquides sont susceptibles de se fixer à la surface du matériau de l'emballage primaire pharmaceutique, du filtre ou tout autre élément du matériel d'administration. L'adsorption est généralement due aux interactions de groupements fonctionnels du PA avec des sites de liaison à la surface du matériau.

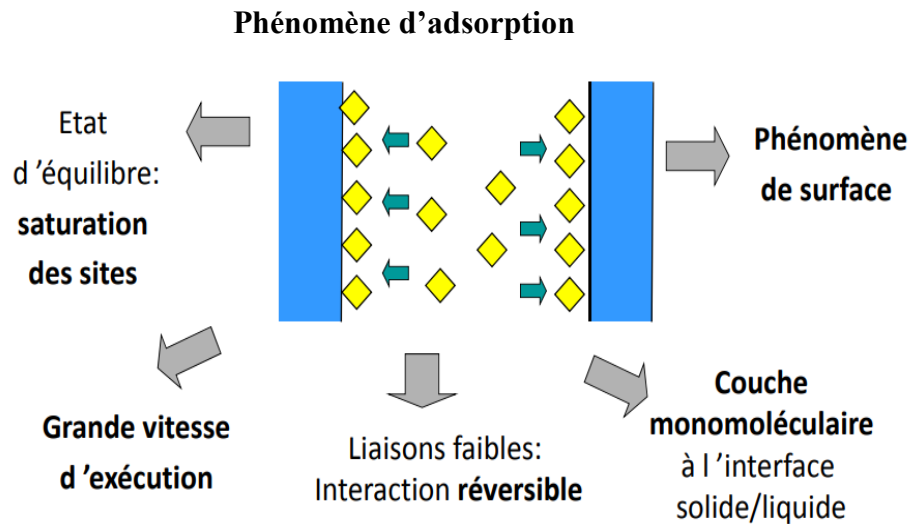


Figure 6 : L'adsorption entre le médicament et la surface du contenant.

✓ **Absorption** : c'est la pénétration de la molécule au sein du matériau. C'est un phénomène qui évolue de façon plus lente dans le temps, il est beaucoup plus difficile à maîtriser que l'adsorption. L'absorption est particulièrement rencontrée avec les molécules à caractère lipophile lors d'un contact avec des matériaux à structure amorphe prédominante comme le polychlorure de vinyle. [13]

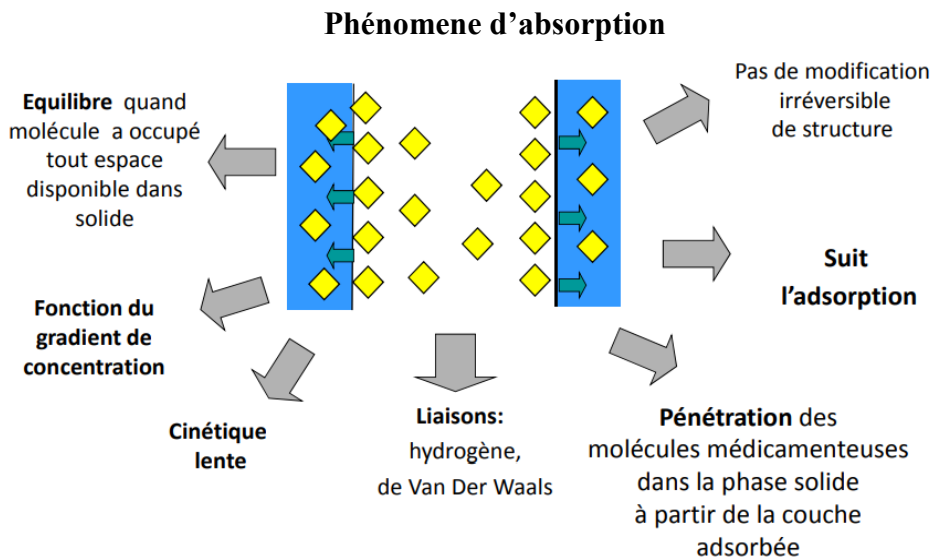


Figure 7 : L'absorption du médicament dans le contenant.

Il est évident que l'effet de la concentration initiale du principe actif est primordial sur les conséquences de ces phénomènes de sorption. Les sites de liaison sont limités et par conséquent si la concentration du principe actif est petite par rapport aux sites de liaisons la sorption serait importante et donc l'efficacité du médicament diminue et au contraire si la concentration du

principe actif est grande alors même si la sorption est importante cela ne vas pas vraiment influencer sur l'efficacité du médicament. On note ci-dessous les résultats d'une étude allemande faite en 2008 qui s'est intéressée par la sorption du diazépam dans des tubes en PVC, cette étude a prouvé que les matériaux du tube en pvc ainsi que la quantité du plastifiant influencent la concentration du Diazépam dans les solutions intégrées dans des tubulures pendant la perfusion. Malgré que le temps de contact de la solution médicamenteuse avec son contenant soit court, les matériaux du tube ont montré une sorption significative des composés actif dans les matériaux du tube. La dureté du tube en PVC ainsi que le type de plastifiant utilisé influencent le comportement de sorption, en influençant sur le coefficient de diffusion ainsi que sur le coefficient de partage d'un composé actif.

Le plastifiant peut modifier la polarité du PVC plastifié qui pourrait entraîner une altération du coefficient de partage alors que la dureté du PVC influence directement sur le coefficient de diffusion du Diazépam dans le polymère.

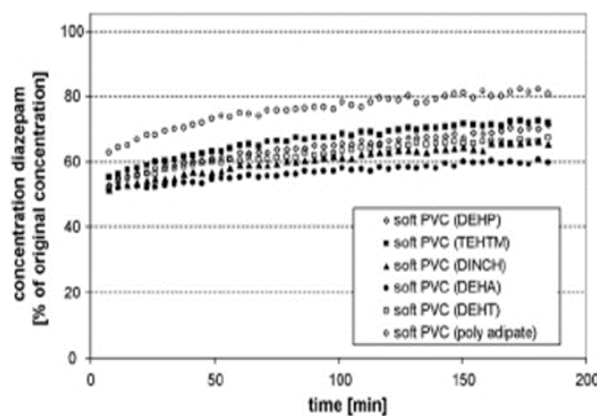


Figure 8 : Concentration du Diazépam après passage dans un tube de pvc en présence de différents plastifiants à une même échelle de dureté Shore 80

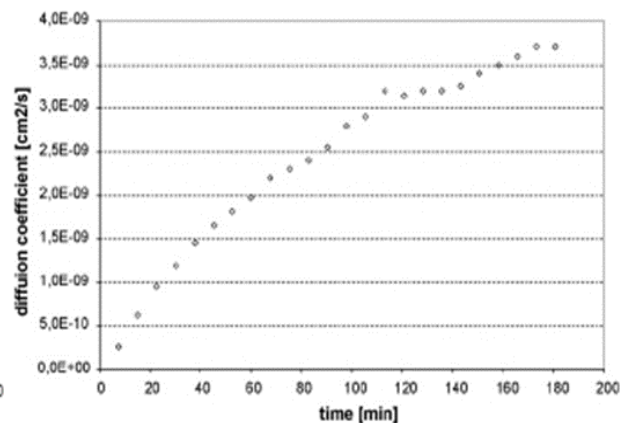


Figure 9 : Evaluation de l'altération du coefficient de diffusion du diazépam (shore 80) au cours du temps

Elle est dû au fait que la sorption varie au fil du temps, la concentration du PA dans la solution après l'administration de la perfusion n'est pas constante, ceci rend l'application d'une concentration constante d'un certain PA actif pour le patient très difficile.

Une autre investigation a montré que la sorption dans des tubes alternatifs en polyéthylène (PE) ou PP (polypropylène) est moins importante par rapport à celle dans un tube de pvc. [19]

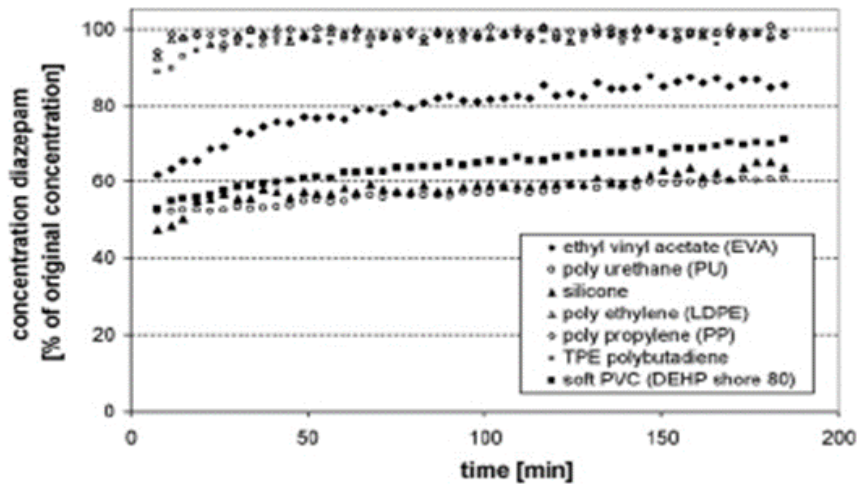


Figure 10 : Concentration du diazépam dans des tubes alternatifs et dans un tube pvc (80shore) comme référence.

I.2.3.2 Phénomène de relargage :

C'est la migration des composés de bas poids moléculaire du contenant vers le contenu [3]. Les articles de conditionnement des préparations ainsi que les dispositifs médicaux utilisés pour leur administration sont à base de matériaux contenant des additifs susceptibles de migrer au sein de la préparation. Certains de ces additifs peuvent présenter un risque toxique pour le patient voire une instabilité de la préparation. Il conviendra donc d'être vigilant dans le choix du conditionnement de la préparation. Les principaux exemples sont les plastifiants relargués à partir du polychlorure de vinyle (présence dans les dispositifs de perfusion, les compte-gouttes) et les huiles de silicones susceptibles de favoriser les agrégats de principe actif d'origine protéique.

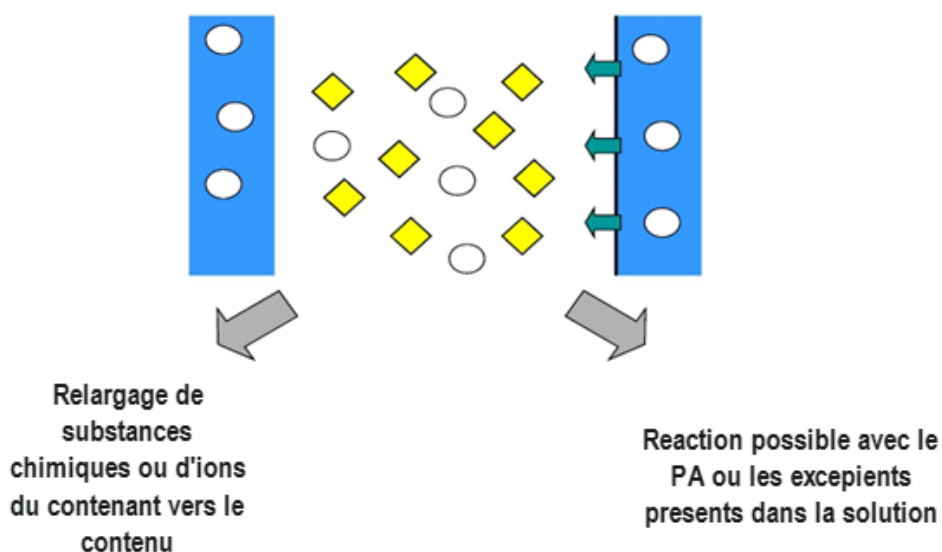


Figure 11 : Phénomène de Migration- Relargage.

On note ci-dessous un exemple de relargage entre un produit pharmaceutique et son contenant illustré par des photos montrant le désordre structural causé par la migration des composants du contenant vers le contenu.

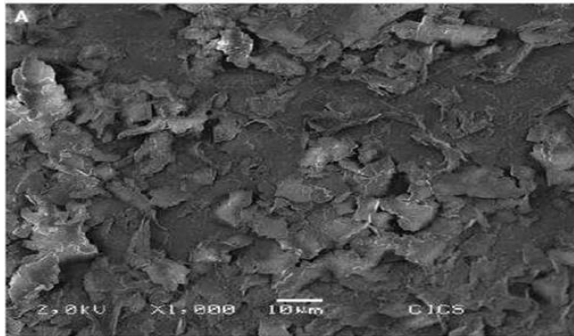


Figure 12 : (A) Etat de surface d'un tube en polyuréthane sous microscope électronique (2Kv,1.000) après une exposition de 7 jours à une solution de bicarbonate 1.4%

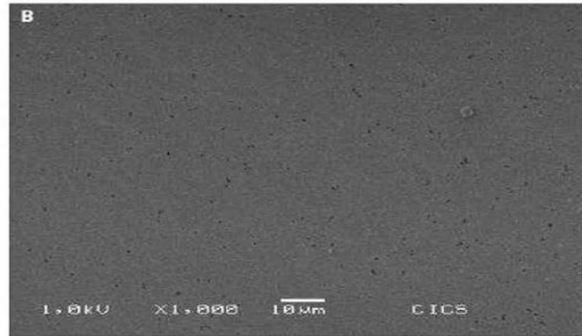


Figure 12 : (B) Etat de surface d'un tube en Silicone sous microscope électronique (2Kv, 1.000) après une exposition de 7 jours à une solution de bicarbonate 1.4%

I.2.3.3 Phénomène de perméation :

La perméation est la pénétration d'un perméat (liquide, gaz ou vapeur) à travers un solide

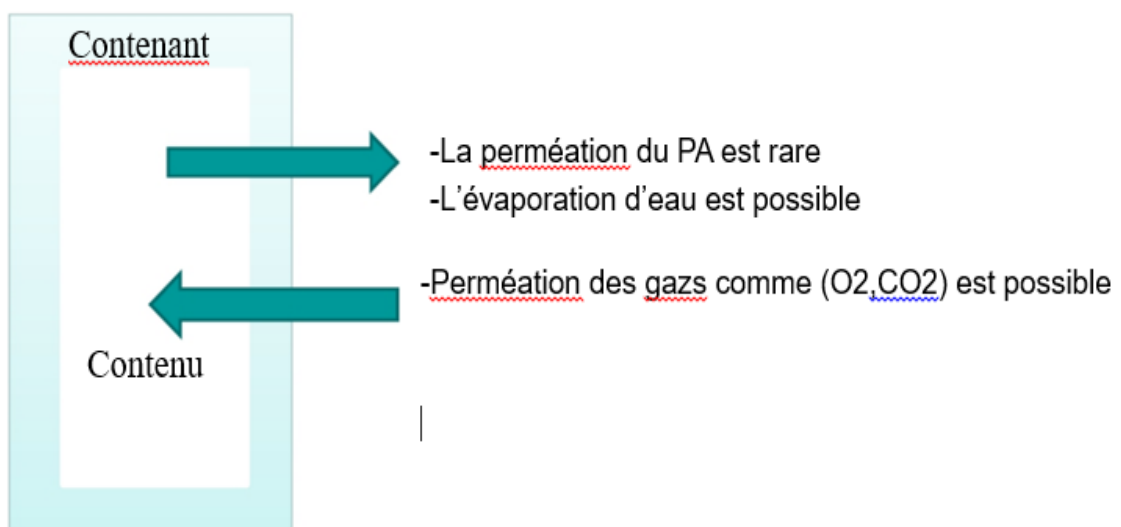


Figure 13 : phénomène de perméation

I.2.4 Influence du pH :

Le pH est une grandeur sans unité. Un indice qui permet de mesurer l'activité de l'ion hydrogène dans une solution [20], le pH est dit optimal quand une molécule donnée subit une meilleure solubilisation. [13]

La majorité des produits pharmaceutiques sont stables quand le pH est compris entre 4 et 8, à des valeurs extrêmes le pH influence indirectement sur la stabilité du PA, en jouant sur la solubilisation des molécules présentes au sein de la préparation, par libération des ions (OH^-) ou des ions (H^+) entraînant une dégradation du médicament.

Afin d'éviter toute éventuelle dégradation, certains tampons tels que lactate, acétate, phosphate, citrate et acrobate sont très souvent intégrés dans les formulations des spécialités pharmaceutiques pour minimiser l'effet du changement de pH, permettant ainsi une très bonne stabilité des médicaments

Les changements du pH peuvent causer des incompatibilités physiques entre les médicaments par la précipitation de la forme acide ou basique d'un sel lors d'administration simultanée de deux ou plusieurs substances possédant des pH très éloignés ce qui entraîne un échec thérapeutique. On note l'exemple de quelques médicaments acides et basiques dans les deux tableaux ci-dessous avant et après le mélange extemporané.

Tableau 1 : aspect et pH de quelques médicaments acides et basiques avant un mélange extemporané

Médicament		Aspect avant le mélange extemporané	pH mesuré
Médicaments Acides	Amiodarone 6mg/mL	limpide	4,18
	Dobutamine 5mg/mL	limpide	3,66
	Midazolam 1mg/mL	Limpide	3,61
Médicaments basiques	Furosémide 10 mg/ml	Limpide	9,05
	Pantoprazole 0.8mg/ml	Limpide	9,30

	Amoxicilline /acideclavulanique 20mg/ml	Jaune pâle	8,82
--	---	------------	------

Tableau 2 : Aspect et pH des mélanges extemporanés de médicament acide avec médicament basique

Mélanges extemporanés	Modifications d'aspect	pH mesuré	Présence signe d'incompatibilité visible oui/non
Furosémide + Amiodarone	Trouble immédiat	6,70	Oui
Furosémide + Midazolam	Opacité blanche immédiate	5,62	Oui
Pantoprazole+Dobutamine	Limpide	7,50	Non
Furosémide+Dobutamine	Opacité blanche immédiate	6,29	Oui

Nous remarquons le changement d'aspect lors du mélange ce qui témoigne l'incompatibilité entre les médicaments présents dans le mélange. En règle générale, on ne perfuse pas les médicaments acides ($\text{pH} < 7$) en IV avec des médicaments basiques ($\text{pH} > 7$) puisque cela risque de causer une précipitation.

Même Lors de la reconstitution d'un médicament injectable il est important de s'assurer de la compatibilité entre le solvant et le médicament afin d'éviter la formation d'un précipitât ou de cristaux par changement de pH, c'est le cas des cristaux de furosémide (Figure15) formés lors du mélange de furosémide (médicament basique) avec une solution de glucose 5% (acide), donc le choix d'une solution pour perfusion doit prendre en considération le pH du solvant à utiliser.



Figure 14 : Cristaux de furosémide dans une solution de glucose 5%

I.2.5 Chiralité :

C'est la présence dans une structure d'au moins un carbone Asymétrique.

Si un principe actif possède un centre d'asymétrie (un atome de carbone avec quatre substituants différents) alors il peut exister sous la forme de deux images en miroir droite et gauche non superposables, appelées énantiomère, ces derniers ont des propriétés physiques et chimiques identiques, comme le poids moléculaire, la solubilité et le point de fusion. Leur seule différence tient dans leur configuration spatiale tridimensionnelle. [21]

Cette chiralité peut entraîner une conversion d'un énantiomère à une autre suite à l'interaction de la molécule avec l'un des composants de la forme (solvant, excipients, impuretés du PA) ou, lors de la fabrication (température, force de compression...).

Et la conversion conduit à la formation d'un distomère, qui peut être un énantiomère inactif, moins actif, ou possédant une activité tout autre que l'activité recherchée, tout en pouvant s'avérer porteur d'une toxicité différente, alors que l'énantiomère présentant l'activité recherché est appelé eutomère. Certains médicaments sont commercialisés sous forme d'un mélange racémique (un mélange en quantités égales de ces deux énantiomères)

On note ci-dessous plusieurs cas de distomère dépourvu d'activité, moins actif et toxique :

- Médicaments contenant distomère dépourvu de l'activité recherchée :
- **Cétirizine :**

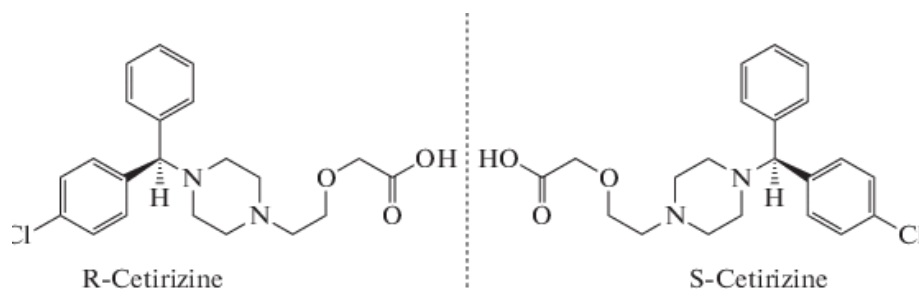


Figure 15 : Deux (2) énantiomère de la Cétirizine.

Seul l'énantiomère R, est porteur de l'activité et celui-ci a été mis sur le marché sous le nom de Lévocétirizine DCI, car il est lévogyre

- **Ibuprofène**

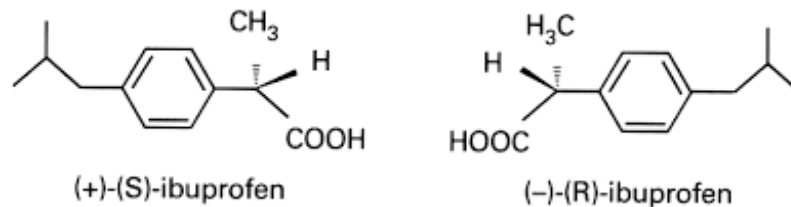


Figure 16 : Deux (2) énantiomère de l'Ibuprofène.

La plupart des effets de l'ibuprofène racémique sont dus au (+)-(S)-ibuprofène.

- Médicament contenant un distomère moins actif que l'eutomère :

- **le methylphenedate :**

l'eutomère, le de (thréo) Méthylphénidate plus actif que le l(thréo)

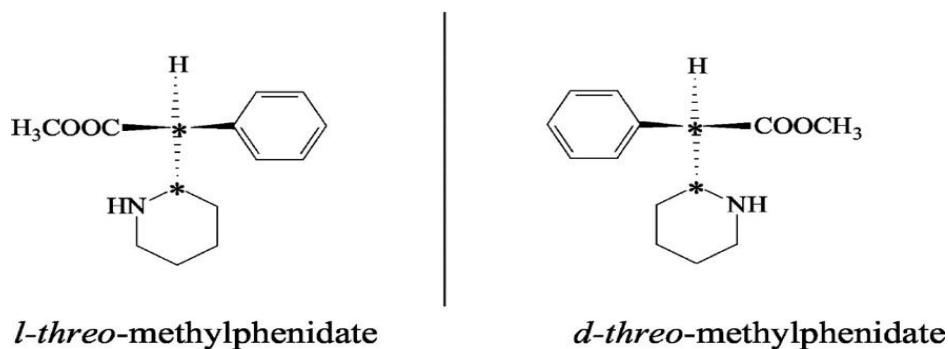


Figure 17 : Deux (2) énantiomère du methylphenedate .

- **Bupivacaine :** anesthésique local, , dont l'énantiomère (-) est légèrement plus actif que l'énantiomère (+)

- Médicament contenant un distomère toxique :

- **Clopidogrel :**

l'eutomère S est utilisé seul, à l'exclusion de son énantiomère toxique, comme antiagrégant plaquettaire actif in vivo, sous le nom de Plavix

- **Thaladomide :**

Dans les années 1959-1962, il était utilisé comme calmant léger, en particulier contre les nausées intervenant en début de grossesse, suite à la constatation de nombreuses malformations apparues sur des enfants de mères ayant reçu ce médicament, une étude a été menée a montré

que l'énantiomère de Configuration R (distomère) était seul responsable de l'activité tératogène.

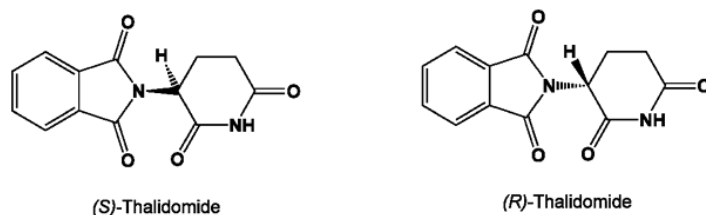


Figure 18 : Deux (2) énantiomère de Thaladomide .

À la suite de cette terrible affaire qui avait conduit à la naissance de nombreux enfants présentant une atrophie des membres supérieurs ou, dans certains cas, inférieurs également (figure20), que la législation a été modifiée et qu'il était devenu indispensable de faire des recherches d'activité tératogène avant toute demande d'autorisation de mise sur le marché. En cas de substance obtenue sous forme de mélange racémique, il devint également obligatoire d'effectuer des études séparées sur chaque énantiomère, à l'état pur.

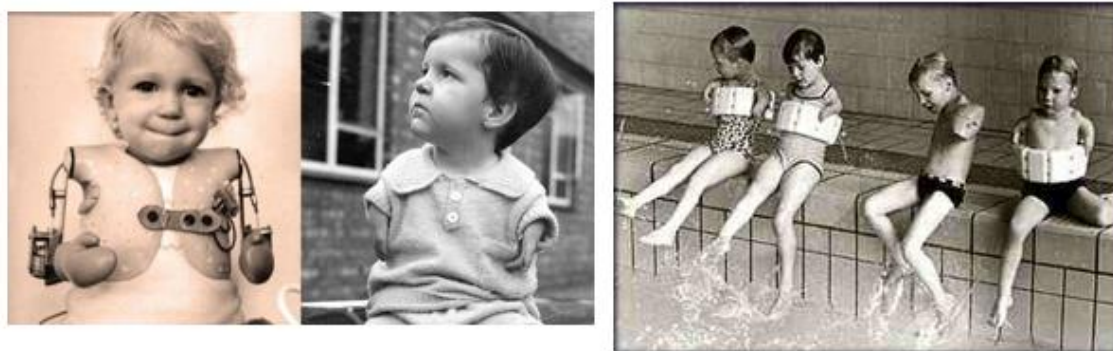


Figure 19 : Enfants avec une atrophie des membres supérieurs.

I.2.6 Polymorphisme :

C'est la propriété, pour une même substance chimique, de se présenter sous des formes Physiques (cristallines ou amorphes), Ces différentes formes issues d'une même molécule peuvent présenter des propriétés physiques et chimiques différente voire très éloignées

Les différences présentées par deux polymorphes d'un même médicament s'accompagnent de modifications de toutes leurs propriétés physiques et chimiques, telles que la stabilité, la densité, la conductivité, la température de fusion et de sublimation, la solubilité, la cinétique de dissolution , ces deux derniers paramètres sont considérés comme facteurs limitant la résorption du médicament ainsi on conclut que la qualité d'un médicament n'est pas seulement liée à sa structure et à sa pureté chimique, pour qu'il soit efficace , le médicament doit être bien résorbé

, pour cette raison la connaissance de la structure physique des produits pharmaceutique s'avère indispensable .

On va citer un exemple d'influence de la structure cristalline sur la solubilité, et donc la cinétique de dissolution. La novobiocine est un antibiotique possédant diverses formes physiques, une forme amorphe métastable blanche et thérapeutiquement active, et une forme cristalline jaune instable et thérapeutiquement inactive, c'est la raison pour laquelle il est préférable d'utiliser cet antibiotique sous forme de sel de sodium.

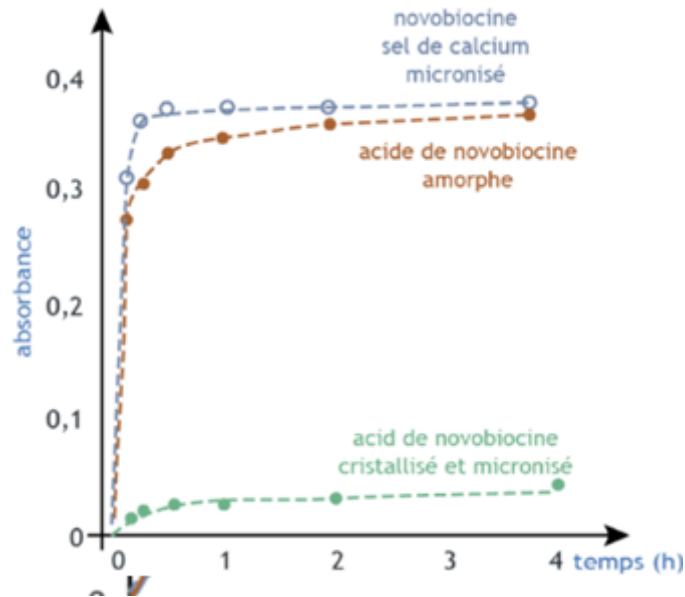


Figure 20 : Comportement comparés en dissolution de diverses formes physiques de la novobiocine.

Le graphe montre que les deux profils de dissolution de la Novobiocine sous forme de sel et sous forme amorphe sont proche l'un à l'autre, et très éloignés par rapport au profil de dissolution de la forme cristalline. Ce qui nous permis de conclure que la Novobiocine sous forme de sel présente le meilleur profil de dissolution, et que la forme cristalline est difficilement dissoute d'où elle est thérapeutiquement inactif. [22]

On présente un autre exemple d'une formulation semi-solide de prednisolone qui a été conservé pendant 18 jours à 37°C, cinq prélèvements étaient effectués aux 1, 2, 4, 8,18 jours de conservation, les résultats de dissolutions obtenus sont mentionnés dans le graff ci-dessous (Figure22)

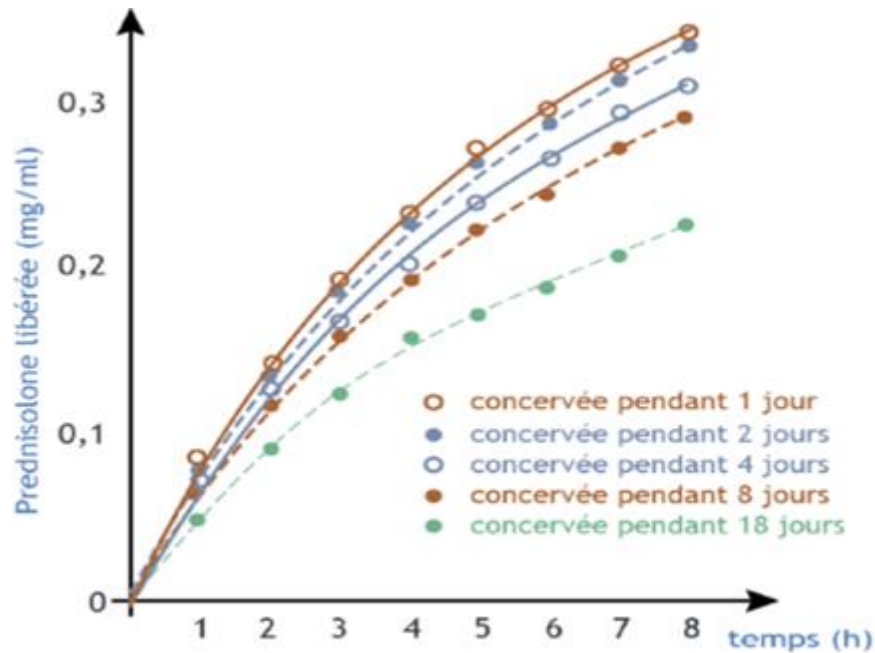


Figure 21 : Différents profils de libération du prednisolone à 37°C obtenus au cours des 18 jours suivant la fabrication.

On remarque un ralentissement du profil de libération du Prédnispolone, cette diminution de la dissolution du PA est dû à la formation progressive du monohydrate de prednisolone moins soluble que la forme anhydre.

On remarque aussi que cette expérimentation a mentionné une seule condition de conservation qui est la température constante (37°C), aucune donnée sur l'éclairage ou l'humidité n'étaient mentionnés, mais la transformation du PA actif d'une forme anhydre à un monohydraté témoigne l'acquisition du prednisolone d'une molécule d'eau.

La question qui se pose est-ce que la molécule d'eau a pour source l'humidité ou bien les excipients ??

On cite un dernier exemple du gel d'hydroxyde d'aluminium qui, sous sa forme amorphe, neutralise rapidement l'acidité gastrique mais en fonction des conditions de préparation et de conservation peut subir une cristallisation lente, par conséquent la vitesse de neutralisation

La transition entre différentes formes polymorphiques n'est généralement pas souhaitable d'un point de vue pharmaceutique cependant, ils sont inévitables et peuvent entraîner un changement de la pression, de la température, et d'hydrométrie lors du stockage ou du vieillissement, lorsque le PA est formulé sous une forme métastable

Conclusion :

Nous concluons que comme toute entité complexe, un produit pharmaceutique est susceptible d'évoluer d'un point de vue chimique par formation d'impuretés, par dégradation et/ou d'interaction avec les excipients (ou avec certaines impuretés contenues dans les excipients) en fonction de la température et de l'humidité relative du milieu ambiant, cette évolution peut présenter une certaine toxicité ou une diminution de l'efficacité du produit. C'est la raison pour laquelle la qualité optimale de conservation du médicament s'avère indispensable pour des traitements médicamenteux sûrs et efficaces, elle est assurée seulement si les facteurs influençant la stabilité sont bien étudiés et maîtrisés.

La conséquence de l'influence de tous les facteurs mentionnés précédemment sera détaillée ultérieurement dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II : PRINCIPAUX PROCESSUS DE DEGRADATION D'UN MEDICAMENT

La dégradation d'un médicament au cours du temps correspond à une perte de stabilité du principe actif et/ou des excipients, elle est en fonction des caractéristiques physico-chimiques des constituants et des conditions de conservation. La dégradation des médicaments est principalement attribuable à des réactions chimiques. Ces réactions peuvent être renforcées ou déclenchées par des facteurs environnementaux tels que (la température, la lumière, l'humidité, l'oxygène), et par d'autres facteurs tels que le pH, la force ionique et la présence d'ions métalliques qui catalysent la réaction. [25]

Les principaux processus de dégradation sont l'hydrolyse, l'oxydation, et la photo dégradation et les acteurs principaux de ces phénomènes sont l'eau (y compris l'humidité), l'oxygène, la lumière et la température, chaque médicament risque de subir l'un de ces processus entraînant ainsi une perte partielle ou totale de l'activité thérapeutique, une augmentation des effets secondaires pouvant être délétères voire mortels (métabolites toxiques), une contamination (microbienne, fongique), et ça peut même toucher les médicaments utilisés dans les tests de diagnostics rapides et fausser les résultats (faux négatifs/positifs).

II.1 L'hydrolyse :

L'hydrolyse d'une substance est sa décomposition par fixation des ions H^+ et OH^- provenant de la dissociation de l'eau. L'acidité ou la basicité d'une solution peut provoquer une dégradation importante du principe actif. [26]

L'hydrolyse est considérée comme la voie de dégradation préférentielle de toute une série de fonctions chimiques, comme les esters, les amides, les lactones, les lactames...

II.1.1 Molécules sensibles à l'hydrolyse :

- L'acide acétylsalicylique (l'Aspirine) : un ester synthétique s'hydrolyse en acide salicylique, avec libération d'acide acétique reconnaissable à son odeur.
- Betaméthasone : un ester de corticostéroïde formant une molécule lipophile utilisé en dermatologie, comme tous les esters, ils sont sensibles au pH, plus ce dernier sera supérieur à 5, plus rapidement ils se dégraderont. Les alcools formés par son hydrolyse, sont moins lipophiles, et beaucoup moins actifs que l'ester de départ (Figure 23)

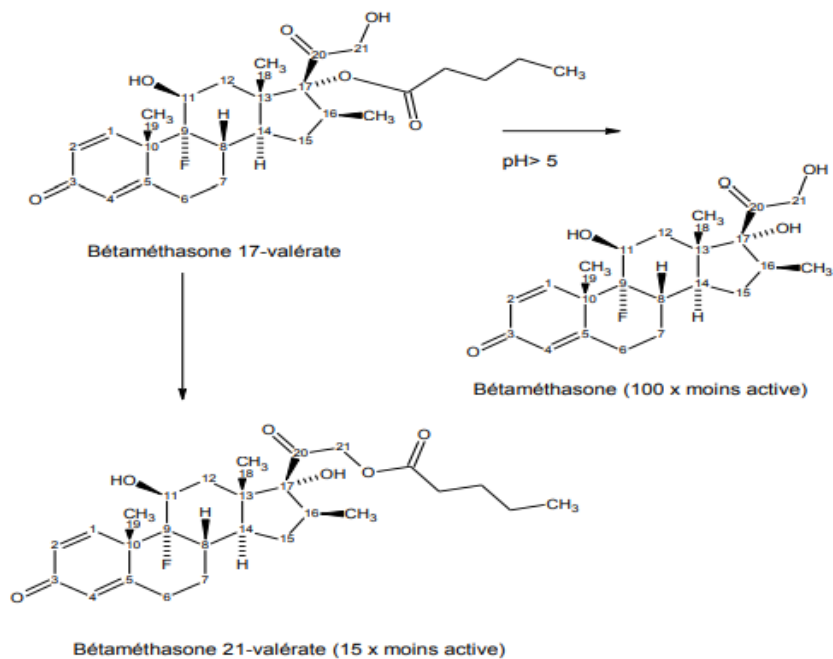


Figure 22 : Molécules inactifs résultantes de la dégradation du Betamethasone.

- Les Pénicilline : le noyau du B-lactame est le premier à être hydrolysé en donnant des produits dépourvus d'activité antibiotique (figure24)

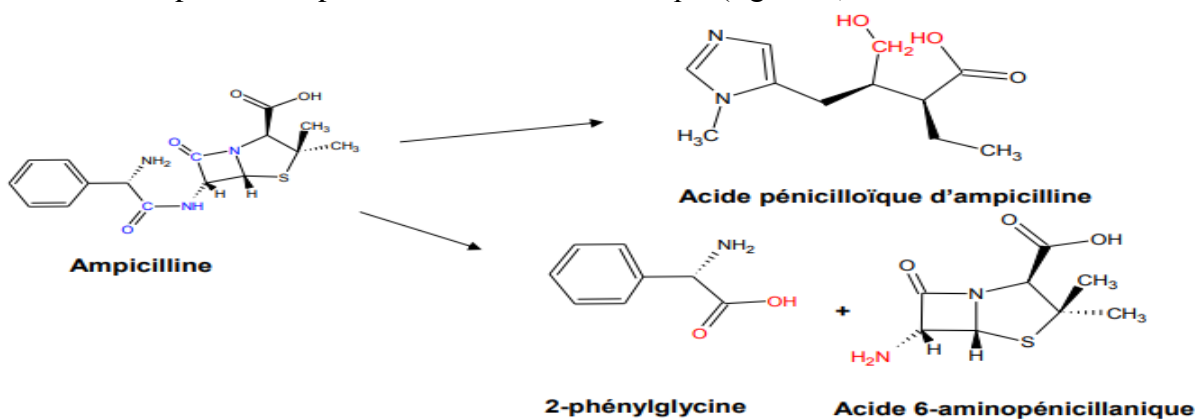


Figure 23 : Molécules résultantes de la dégradation de l'ampicilline.

On illustre ce cas par l'exemple des cartes d'identification et antibiogramme Vitek2 fabriqués par Bio Mérieux, qui suite à des réclamations de certains utilisateurs de ces cartes, un problème potentiel a été identifié au niveau du sachet contenant les cartes VITEK 2. Sur la base des investigations, il s'est avéré qu'un sachet percé peut influencer sur les réactifs de cette carte en raison de la pénétration d'humidité (figure25), les Conséquence de cette pénétration :

Pour les cartes antibiogramme VITEK 2 : la sensibilité à l'humidité peut entraîner une dégradation des antibiotiques (perte d'efficacité). La conséquence probable serait l'augmentation des valeurs de CMI (concentration minimale inhibitrice) de certains antibiotiques conduisant à des résultats faussement résistants. La famille d'antibiotiques la plus touchée par l'humidité est la famille des Bêta-lactamines (Pénicillines, les Céphalosporines, les Carbapénèmes) particulièrement l'Imipénème étant la plus sensible à l'humidité, cet antibiotique devient par conséquent, le meilleur indicateur d'un défaut d'intégrité d'un sachet.

Pour les cartes identification VITEK 2 : le test URE (teste à l'urée) peut être sensible à l'humidité et une réaction d'identification faussement positive peut se produire. [27]



Figure 24 : Sachet défectueux contenant les cartes Vitek

- les dérivés de l'imidazoline (Oxyméthazoline, xylométhazoline, naphazoline...) : employés en solutions aqueuses comme décongestionnants nasaux, ils sont suffisamment stables lorsque le pH de la solution est ajusté aux environs de 6. Au pH de l'eau (pH=7 à 25C°), elles se dégradent rapidement en dérivés aminés inactifs.

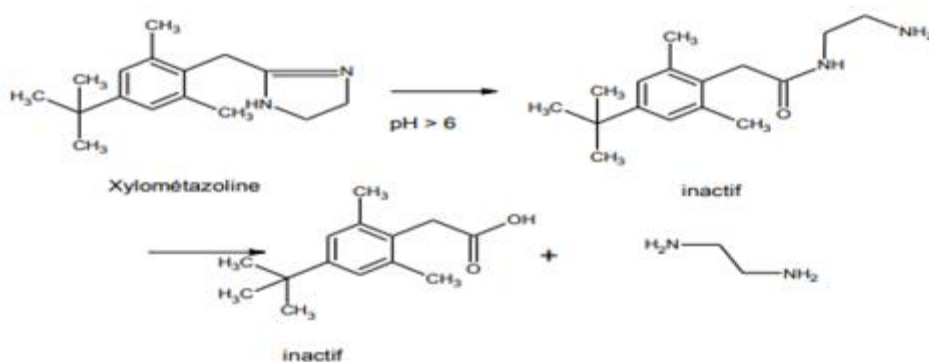


Figure 25 : Les dérivés inactifs de la dégradation du Xylométhazoline.

II.1.2 Protection contre l'hydrolyse due à l'humidité :

- l'addition d'excipients qui ne captent pas l'humidité ambiante comme la cellulose microcristalline en remplacement des sucres (lactose) ou des polyols (mannitol) peut se révéler très utile en présence de principes actifs hygroscopiques (extraits végétaux, cristaux plus ou moins déliquescents) incorporés dans des formes sèches (gélules)
- Ajout d'un dessiccateur ou des pastilles dessiccantes pour l'emballage (figure27)



Figure 26 : Pastilles de dessiccations

- Conservation du médicament sous forme de poudre lyophilisée à reconstituer au moment de l'emploi
- Le recours à des conditionnements en verre ou en matière plastique rendus aussi étanches que possible par un couvercle adapté.
- En faisant figurer « conserver à l'abri de l'humidité » sur l'emballage (figure28)



Figure 27 : Condition de conservation mentionnée sur le conditionnement secondaire.

- Une ventilation efficace (Climatiseur, ventilateur, bouches d'aération).
- Ne pas laisser les produits directement au contact du sol ou des murs.

II.2 L'Oxydation :

La plupart des molécules de principe actif sont sous-forme réduite par conséquent la présence de l'oxygène de l'air ambiant peut présenter des problèmes d'instabilité. On parle souvent d'auto-oxydation quand cette réaction est spontanée. Il est clair que cela peut être amplifié par le pH selon la structure moléculaire du principe actif.

« Sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique et du Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée,

L'oxydation peut affecter différentes fonctions chimiques y compris celles des excipients, qui la plupart d'entre eux n'ont pas de caractère oxydant sauf certains sucres (par leur fonction aldéhydique) qui sont incompatibles avec les molécules particulièrement sensibles. Il est important de savoir que seule l'oxydation par l'oxygène ambiant a une réelle signification pratique. [28]

II.2.1 Molécules sensibles à l'oxydation :

- la prométhazine (neuroleptique) : comme la plupart des phénothiazines, l'atome de soufre qui s'oxyde avec formation d'un sulfoxyde inactif parfois coloré.

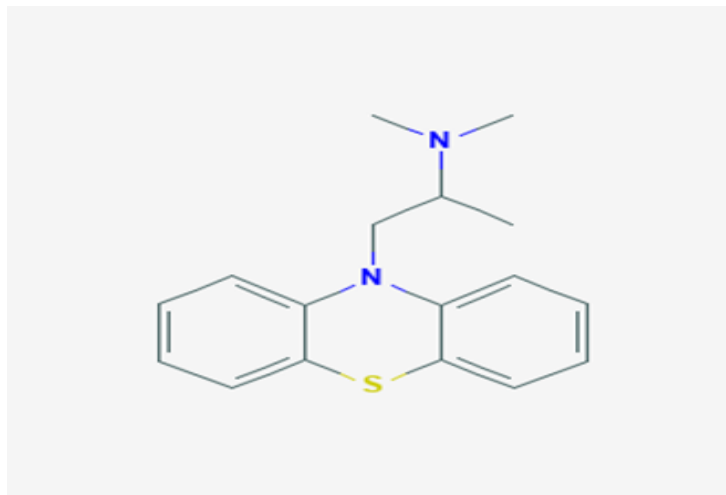


Figure 28 : structure chimique de la prométhazine avec un atome de soufre centrale en jaune.

- Le Dithranol (pommade utilisé dans le traitement des psoriasis) : c'est une molécule possédant un caractère oxydable qui l'a rendu très instable, son oxydation donne lieu à la formation des produits de dégradations tel que le Danthrone (1,8

dihydroxyanthraquinone) et différents dimères inactifs. Sa dégradation est favorisée par plusieurs facteurs majoritairement l'oxygène, la lumière, les milieux aqueux principalement quand la valeur du pH est supérieure à 5.

La poudre ou la préparation contenant du Dithranol est généralement de couleur jaune claire à jaune canari (selon la concentration de départ du Dithranol) facilement remarquable (figure30), cette coloration vire au jaune orangé puis à l'orange par la formation du Danthrone et finalement au brun par la présence de dimères. Ces produits de dégradation ne sont pas actifs pour traiter le psoriasis. L'addition d'acide salicylique (1 %) à une pâte lipophile de Dithranol prolonge un peu la durée de la stabilité de la préparation, qui devra néanmoins être conservée au frigo, et dont la durée de validité restera courte. [28]



Figure 29 : La couleur jaune de la poudre du Dithranol.

Un changement de coloration d'une formulation médicamenteuse est souvent le signe visible d'une dégradation bien qu'une tolérance dans la palette des couleurs puisse être admise par la Pharmacopée pour certains médicaments. Par exemple, en ce qui concerne l'albumine, la couleur des solutions peut aller du jaune clair, à l'ambre ou au vert selon la Pharmacopée. Par contre, si la couleur vire au jaune très foncé ou au brun, la solution d'albumine est dégradée et doit être jetée. [29]

II.2.2 Protection contre l'oxydation :

Les phénomènes oxydatifs sont majoritairement dû à l'oxygène de l'air mais ils peuvent résulter d'une interaction entre deux constituants d'une même préparation. Comme il est extrêmement difficile d'empêcher tout contact avec l'oxygène, la meilleure façon de s'en prémunir est d'ajouter un antioxydant à la préparation quand il s'agit d'un PA oxydable. [28]

- **Les antioxydants** : pour autant qu'ils ne créent pas de problèmes de dégradation ou de toxicité, ils peuvent être une solution directe et pratique. Leur présence ou leur ajout se marque par un effet-retard ou un ralentissement dans l'apparition de l'oxydation (figure 31), cet effet étant en fonction de la nature de l'antioxydant et de sa concentration. [30]

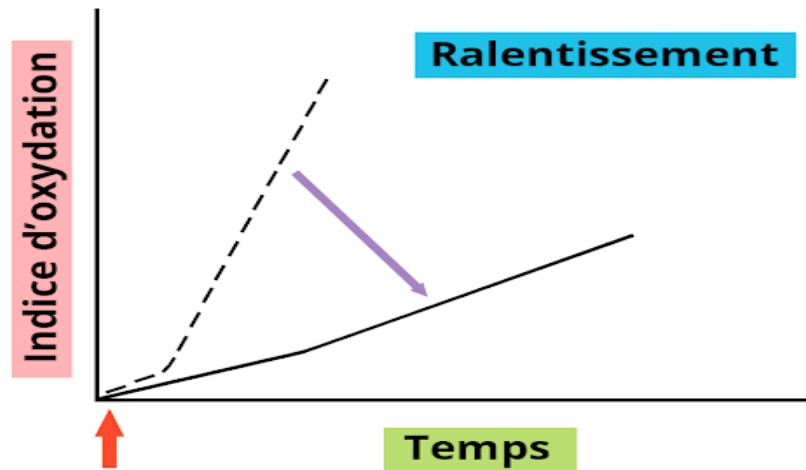


Figure 30 : Graphe montrant le ralentissement de l'oxydation en présence d'anti oxydant.

Dans un premier temps le graphe montre selon l'indice d'oxydation, une augmentation significative de l'oxydation (trait discontinu), après l'ajout d'un antioxydant, on observe un ralentissement très remarquable de l'oxydation (Trait continu) le taux de ce ralentissement est montré par la flèche violette.

- **Les antioxydants primaires ou anti-radicalaires** :

sont des molécules capables de bloquer les radicaux lipidiques par transfert d'un hydrogène. Ce groupe d'anti radicalaires est constitué presque exclusivement de composés phénoliques : [31]

- ✓ L' α -tocophérol (vitamine E) : c'est une molécule anti oxydante liposoluble adaptée aux milieux huileux ou lipophiles
- ✓ Butylhydroxyanisole (BHA) ou le butylhydroxytoluène (BHT): sont des composés phénoliques de synthèse, adaptés aux milieux huileux, couramment utilisés en tant qu'additifs alimentaires (E 320 et E 321 respectivement) [32], adaptés aussi au milieu hydrophile comme dans la crème hydrophile de Trétinoïne (rétinoïdes anti acnéiques à usage topique) [28]

- **Les antioxydants secondaires ou préventifs :**

- ✓ EDTA (Éthylènediaminetétraacétique) : acide citrique, certains composés phénoliques, agissent sur les facteurs favorisant l'oxydation en chélatant les ions métalliques.
- ✓ L'Acide ascorbique (Vitamine C) : c'est une molécule anti oxydante hydrosoluble ou hydrophile la mieux adaptée aux milieux aqueux, agissent en réduisant l'oxygène comme. [33]
- ✓ Agissent en désactivant l'oxygène singlet (β -carotène)

- **Conditionnement sous gaz protecteur :** le remplacement de l'air par un gaz inerte se fait durant le remplissage, la protection à l'azote par exemple est une méthode sûre et fiable permettant de maintenir constamment une couche protectrice de gaz à la surface de la solution médicamenteuse (figures 32, 33) on note l'exemple du Perfalgan conditionné sous Azote. [13]



Figure 31 : Un flacon de Perfalgan contenant un gaz

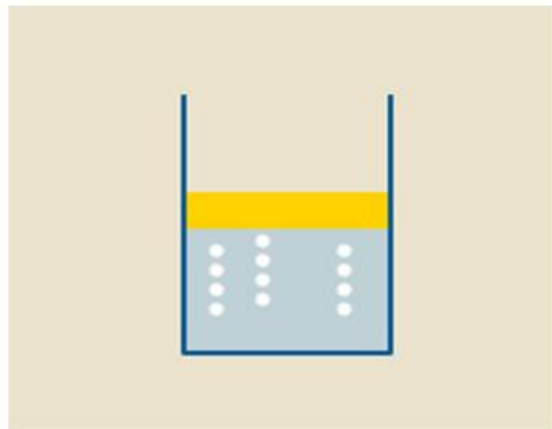


Figure 32 : Gaz protecteur inerte en jaune à la surface de la solution

- **Un tampon :** pour l'ajustement du pH et sa stabilisation

Par ailleurs, il est recommandé :

- D'éviter dans la mesure du possible d'incorporer de l'air dans les préparations aqueuses (attention à l'agitation inutile des solutions, ou aux disperseurs-homogénéisateurs inadaptés)
- De conditionner les préparations semi-solides en tubes d'aluminium totalement étanches, plutôt qu'en pots de plastiques plus ou moins poreux (qui permettent le

passage de l'oxygène, et favorisent aussi l'évaporation des principes actifs volatils...) [28]

II.3 La photo-dégradation :

La lumière est un paramètre susceptible de provoquer une instabilité chimique des molécules photosensibles, elle participe à l'accélération des réactions de photo-dégradation notamment par le biais de l'oxydation et de l'hydrolyse donnant lieu à la formation de produits à l'origine d'effets indésirables ou toxiques, des radicaux libres, en particulier en présence de lumière à faible longueur d'ondes (ex : lumière UV) et par conséquent diminution de l'effet thérapeutique. La vitesse de cette photo-dégradation dépend de la concentration en principe actif, de l'intensité de la lumière et de la durée d'exposition.

II.3.1 Molécules sensible à la lumière :

- Le Cernevit : Est un complément contenant 12 vitamines, se présente sous forme de poudre pour les solutions injectables, il est destiné aux patients nourris par voie intraveineuse (par une perfusion). Il a été démontré que toutes les vitamines du Cernevit diluées dans une nutrition parentérale sont stables pendant 24h, sauf la vitamine C qui subit une photo-dégradation d'environ 20-30% et les vitamines B1 de 10-20%.
- -Le Lipovenos : c'est une émulsion lipidique à administration parentérale. Dans le cas de la photothérapie par lumière UV chez les enfants prématurés, l'administration de lipides comme Lipovenos devrait se faire à l'abri de la lumière, selon les recommandations de l'ESPGHAN et de l'ESPEN.

Il est important de noter que la photo-dégradation des vitamines et lipides et d'autant plus importante que l'intensité de la lumière est forte, et conduit à la formation de peroxydes, radicaux libres potentiellement toxiques notamment pour le prématuré.

Il est important de savoir aussi que la lumière artificielle est caractérisée par son spectre et son intensité réduite, telle qu'on la retrouve dans les unités de soins n'engendre pas de décomposition aussi rapide que la lumière directe du soleil, c'est la raison pour laquelle les pharmaciens chercheurs de l'hôpital universitaire de Genève ont mentionnés qu'il n'est pas obligatoire de prendre des mesures particulières dans la condition d'administration de la solution de quinine et de noradrénaline injectable. [29]

Tableau 33 : Médicaments à protéger de la lumière lors de la conservation (listes non exhaustive)

Médicaments à protéger de la lumière lors de la conservation (listes non exhaustive)
Albumines
Antibiotiques sous forme de lyophilisat (ex : Fortum, Cefuroxime, Cefepime ...)
Comprimés photosensibles (Baypress, Cordarone, Nimotop, Plavix)
Vitamines (Cernevit, Soluvit, Vitalipid, Multibionta, Konakion...)
Amiodarone
Amphotéricine B (Fungizone) et amphotéricine B liposomale
CIVAS d'atropine, d'adrénaline
Halopéridol
Furosémide
Nimodipine et nicardipine
Quinine HCL
Noradrénaline
Ipratropium (Atrovent dose unitaire, Dospir)

A l'exception des médicaments mentionnés ci-après, très peu de médicaments doivent être protégés de la lumière lors de l'administration.

Généralement, la mention « à conserver et à administrer à l'abri de la lumière » est apposée sur l'emballage et elle est rare. [34]

Tableau 4: Médicaments à protéger de la lumière lors de la conservation et de l'administration (listes non exhaustive)

Médicaments à protéger de la lumière lors de la conservation et de l'administration (listes non exhaustive)
Isoprénaline
Nifédipine
Nitroprussiate de sodium

Tableau 5 : Médicaments à protéger de la lumière

Médicaments à protéger de la lumière lors de l'administration sous photothérapie chez les prématurés
Emulsion lipidique (Lipofundin ,Omegaven, SMOFIipid, Lipoplus)

II.3.2 Protection contre la photo-dégradation :

- Utilisation des flacons opaques ou colorés, des blisters en aluminium, et conditionnement secondaire en carton, on donne l'exemple d'antibiotiques sous forme de lyophilisat en fioles transparentes comme Fortum et Zinacef doivent ainsi être strictement conditionné dans un flacon opaque et conservés à l'abri de la lumière dans leur emballage. Sinon tout déconditionnement induit le risque d'exposition à la lumière.



Figure 33 : Flacon incolore contenant un médicament photosensible



Figure 34 : Flacons colorés protégeant contre la pénétration de la lumière

- Utilisation des seringues colorées et des tubulures opaques, ou bien procéder à l'emballage de la tubulure dans l'aluminium lors de l'administration de médicament photosensible comme L'halopéridol car la perfusion continue en solutions diluées sans Protection particulière risque d'entraîner une inefficacité du traitement. [29]



Figure 35 :Tubulure opaque aux rayons UV pour les médicaments photosensibles



Figure 36 : Seringue colorée pour les médicaments photosensibles

- En faisait figurer - conserver à l'abri de la lumière - (Figure 38) .

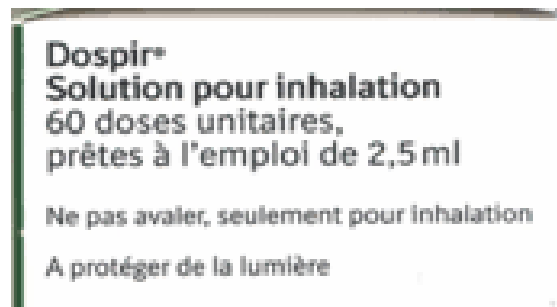


Figure 37: Mention « à protéger de la lumière » sur un conditionnement secondaire d'un médicament

II.4 La contamination microbienne :

Corresponds à la croissance de germe tel que les levures , les bactéries ,et les moisissures au sein d'une préparation pharmaceutique, par une atteinte accidentelle initiale non détectée pendant la fabrication du produit ou au cours de sa durée de conservation par perte de l'intégrité du conditionnement , ou par défaut de conservation causant une instabilité type microbiologique

.Plusieurs paramètres sont susceptibles de favoriser ce type de contamination on cite : la température, la lumière, l'humidité ou une instabilité physico-chimique de la préparation. [13]

Les microorganismes provoquent la dégradation des médicaments par plusieurs mécanismes comme :

- **Hydrolyse** : Hydrolyse de l'acide acétyle salicylique par Acineto bacter lwoffii,

La perte de consistance du produit demi-solide par l'action hydrolysante des enzymes libérées par les Penicillium, Aspergillus et Fusarium.

- **Oxydation** : Conversion de la progestérone en testostérone par oxydation du 20-cetone en 17- β acétate par les Penicillium et l'Aspergillus.

- **Séparation de phase** : Les Pseudomonas provoquent la rupture des liaisons hydrocarbonées et capable de liquéfier la gélatine, les Trichoderma viride, A. niger, Aspergillus flavus, provoquent également la séparation de phase huile-eau et les émulsions d'huile d'olive. [35]

Il est donc important de compléter l'étude de stabilité physicochimique par une étude de stabilité microbiologique car toute contamination microbienne des médicaments les rend non seulement dangereux du point de vue infectieux mais peut aussi changer leurs propriétés chimiques, organoleptiques et physiques , comme l'amincissement des crèmes, la fermentation des sirops, l'apparition de la turbidité ou de dépôt, et les changements d'odeur et de couleur et par conséquence une diminution de l'effet thérapeutique. [36]

II.4.1 Source de contamination :

II.4.1.1 Contamination lors de la fabrication des médicaments :

II.4.1.1.1 Microorganismes dans les salles blanches :

Une étude anglaise réalisée sur plus de 9000 échantillons pendant une période de 9ans a montré qu'une variété de microorganisme peut être présente dans les salles blanches Généralement, dans ces salles les sources de contaminations sont : le personnel, l'eau, les surface et l'air, cependant les microorganismes présents dans l'air sont contrôlés par l'intermédiaire filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air).

II.4.1.1.2 Microorganismes dans les matières premières :

La contamination par les microorganismes touche souvent les matières premières non traitées (d'origine animale ou végétale), et peut être au-delà des limites acceptées et par conséquence la contamination des produits finis

Tableau 6 : Liste de certains contaminants des matières premières.

Type de matière première	Contaminants
-Lactose	-Serratia fonticola -Staphylococcus aureus -Aspergillus
-Gélatine	-Enterobacter agglomerans
- Gomme arabique	-Enterobacter agglomerans -Enterobacter intermedium -Proteus mirabilis -Enterobacter sakazakii
-Strach	-Enterobacter cloacae -Enterobacter sakazakii -Proteus -Saccharomyces -Rhodotorula -Geotrichium

II.4.1.2 Contamination après commercialisation :

II.4.1.2.1 En officine :

Certains chercheurs ont mené des recherches pour évaluer niveau de contamination du produit après sa mise sur le marché parmi eux le docteur Ratajczak , qui a étudié 1285 échantillons de médicaments non stériles sur le marché polonais et a montré que 1,87 % des échantillons étaient non conformes.

La raison la plus courante de la contamination est la forte concentration microbienne et fongique dans les produits pharmaceutiques qui contenaient des matières premières d'origine naturelle. [37]

II.4.1.2.2 A L'hôpital :

La microflore hospitalière dépend de nombreux facteurs tels que l'emplacement géologique, l'activité humaine, ou même le moment de la journée.

La quantité des microorganismes dans une unité est proportionnelle à l'activité humaine et donc le risque de contamination est minime dans les unités de soin intensif, contrairement aux unités où les déplacements et l'introduction de matériels est fréquent.

Les microorganismes prédominants sont : les bactéries (Bacillus, Staphylococcus, Corynebacterium et microcoque), Les champignons (Aspergillus, Alternaria, Penicillium, Cladosporium). [36]

II.4.1.2.3 Après ouverture :

La contamination peut se produire lors :

- D'introduction d'air, d'eau.
- D'un prélèvement par doigt, ou par la bouche.
- D'une conservation à une température trop élevée.

Pour éviter ce genre de pratique par le patient, les bonnes pratiques d'utilisation doivent mentionnées sur le conditionnement secondaire et dans la notice.

II.4.2 Médicaments contaminés :

- Galactogil : Le Galactogil granulé est un médicament composé d'extrait de Galéga et d'extrait mou de Malt utilisé en traitement d'appoint de l'insuffisance de sécrétion lactée chez les femmes qui allaitent



Figure 38 : Une boîte multi-doses de Galactogil.

Le laboratoire fabricant a reçu plusieurs réclamations mentionnant une mauvaise odeur, et un goût inhabituel à l'ouverture de certains pots. Après l'analyse microbiologique et physicochimique les résultats ont mis en évidence une contamination microbienne par bacillus subtilis et bacillus lentus à des

concentrations légèrement supérieures aux normes fixées par la pharmacopée européenne. Les germes identifiés ne présentent pas de danger pour l'homme mais peuvent toutefois être potentiellement à risque pour des personnes immunodéprimées. [38]

- -Eucalcic 1.2g/ml : c'est une suspension buvable (calcium carbonate) utilisée pour compenser un faible taux sanguin de calcium (hypocalcémie) et favoriser l'élimination du phosphore (hyperphosphorémie) chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des analyses et des contrôles ont été effectués suite aux signalements par des patients d'un mauvais goût inhabituel des suspensions buvables. Les investigations ont mis en évidence la contamination du produit par une bactérie du genre Burkholderia. [38]

II.4.3 Protection contre la contamination microbienne :

a) Conservateur Antimicrobien :

C'est un composé naturel ou synthétique ajouté à une préparation pharmaceutique pour éviter la dégradation due à la croissance microbienne.

- Critères de choix d'un antimicrobien : Un antimicrobien doit :
 - Assurer une stabilité microbiologique en luttant contre la contamination et la prolifération microbienne durant la période de stockage et d'utilisation.
 - Présenter une inertie vis-à-vis du PA, excipient, et conditionnement.
 - Présenter une compatibilité physique et chimique avec tous les constituants de la préparation médicamenteuse
 - Rester stable sur un certain intervalle de changement de température et du pH (le pH joue un rôle majeur dans l'activité antimicrobienne du conservateur)
 - La concentration minimale inhibitrice et la concentration minimale microbicide sont à prendre en considération avant l'utilisation du conservateur
 - Déterminer et assurer la durée de conservation souhaitée.
 - Avoir un bon rapport efficacité / coût.
- Mode d'action : les conservateurs anti microbien inhibent la croissance microbienne à travers plusieurs mécanismes
 - La lyse de la paroi cellulaire (phénols, organomercuriels)
 - Liaison croisée avec la paroi bactérienne (glutaraldehyde)

- Altération des systèmes enzymatiques de la cellule bactérienne (conservateurs alcoolique)
- La modification du système de reproduction en dénaturant les acides nucléiques.

- Conservateurs couramment utilisés : [39]

Tableau 7: Les conservateurs utilisés selon la forme pharmaceutique.

Voie d'administration	Conservateur
Orale	Benzoate de sodium, acide benzoïque, sodium, potassium, acide ascorbique, lactate de calcium, paraben (methyl-, ethyl-, propyl-).
Nasale	Chlorobutanol, EDTA, chlorure de benzalkonium, Sorbate de potassium, chlorocrésol, phenylcarbinol
Parentérale	Parabens (methyl-, ethyl-, propyl-, butyl), chlorhexidine, formaldéhyde, benzyl alcohol, thimerosal
Oculaire	EDTA, chlorure de benzalkonium, acide benzoïque, imidurea, polyaminopropyl biguanide, boric acid, thiomersal, chlorhexidine, sodium perborate.
Médicaments topique	Cetrimide, acide benzoïque, thiomersal, imidurea (imidazolidinyl Uréa) Salicylate de phényle, chlorhexidine, chlorure de benzalkonium, EDTA, chlorocrésol.

- Dangers certains conservateurs:

• **Conservateur contenant le mercure :**

Comme le Thiomersal, son activité antibactérienne est liée à la formation de méthylmercure, sa quantité présente dans chaque médicament pris isolément ne constituent pas un risque pour la santé, cependant, l'exposition répétée à ces médicaments peut entraîner un effet

potentiellement neurotoxique en raison des doses cumulées en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Le comité des spécialités pharmaceutiques, OMS, FDA, Pharmacopée européenne recommandent le remplacement des conservateurs mercuriels des vaccins par d'autres conservateurs sans mercure, pour les préparations d'immunoglobulines, les collyres et les solutions à usage nasal contenant du Thiomersal, aucune action n'a été jugée actuellement nécessaire. [40]

- **Les parabènes :**

Une étude britannique menée par Philippa Dardre de l'université de Reading, avait révélé la présence de parabènes dans des tissus mammaires cancéreux sans pouvoir cependant conclure l'existence d'un lien de cause entre la présence de parabènes et le développement du cancer du sein.

Le propylparabène, quant à lui, à faible dose, induit une réduction de la production de spermatozoïdes. Ainsi, le méthyl parabène appliqué sur la peau, à la concentration trouvée dans les produits cosmétiques, accélérât le vieillissement cutané en synergie avec une exposition solaire. [41]

- b) Hygiène du personnel fabricant :**

- Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.
- Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits
- Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire de mâcher ou de fumer
- Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments

- c) Propreté des Locaux et des matériels :**

- La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques.

- Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.
- L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

d) La bonne conservation après L'ouverture du médicament :

- Conservation dans les conditions optimales de température d'humidité et à l'abri de la lumière.
- Garder le médicament dans son conditionnement primaire et secondaire.
- Prélèvement se fait à l'aide d'une cuillère pour les sirops, d'une spatule dans le cas des crème, gel ex...

Conclusion :

Nous concluons à la fin de ce chapitre que la conséquence principale de la dégradation est la diminution de l'activité thérapeutique, ce qui entraîne des conséquences plus ou moins graves à l'échelle individuelle ou collective. C'est le cas des antibiotiques dégradés ou détériorés, donc moins actifs, non seulement ils ne guérissent pas l'infection mais ils favorisent aussi l'apparition de souches résistantes. Pour certains médicaments, on constate une augmentation de leur pouvoir allergène c'est le cas des pénicillines et céphalosporines par exemple. D'autres médicaments subissent avec le temps des dégradations aboutissant à la formation de substances dangereuses augmentant la toxicité du produit, la tétracycline en est le principal exemple, la poudre jaune pâle devient brunâtre et visqueuse, son utilisation est alors dangereuse, même lorsque la date de péremption n'est pas encore atteinte. C'est la raison pour laquelle il est important de connaître les caractères normaux de chaque médicament (couleur, odeur, solubilité, consistance) afin de pouvoir détecter les changements d'aspect qui pourraient traduire la dégradation du médicament bien que certaines dégradations ne se traduisent pas toujours par une modification extérieure visible. [42], comme le montre l'étude sur EpiPen (stylets d'adrénaline), cinq sur sept auto-injecteurs d'adrénaline, contenaient moins de 90% de la quantité annoncée 10 mois après la date d'expiration, sans présenter des signes de décoloration ou de précipitation. [43]

Mais il est toujours possible de prévenir certaines dégradations en prenant en considération la sensibilité des constituants de chaque médicament à certains facteurs par le fabricant, et de suivre les instructions de bon usage des médicaments particulièrement après ouverture par le personnel soignant à l'hôpital et par le patient à domicile, ceci tant que la date de péremption n'est pas atteinte... c'est ce que nous allons aborder dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III : LA CONSERVATION ET LA PEREMPTION D'UN MEDICAMENT

Les médicaments, comme les aliments ont une date de péremption et une durée de vie limitée. Pour chaque demande d'autorisation de mise sur le marché, un laboratoire doit évaluer un délai de péremption pour son médicament, il va en général de deux à cinq ans, fixée à la suite de différents tests chimique et physique réalisés.

La date de péremption dépend généralement de la durée de vie de la molécule active, de la forme galénique du médicament (Crème, sirop, suppositoire...), du type de conditionnements, et particulièrement des conditions de conservation qui ont un impact direct sur la stabilité de la préparation médicamenteuse.

III.1 La date de péremption :

C'est la date au-delà de laquelle un produit ne doit pas être utilisé, elle ne s'applique qu'à un produit pharmaceutique possédant un emballage intact, non ouvert, non endommagé et seulement si les conditions de conservation spécifiées par le fabricant ont été respectées. [44]

Elle indique qu'un médicament est utilisable jusque-là et non qu'il soit forcément instable au-delà. En 1985, les forces armées américaines, en collaboration avec la Food and Drug Administration (FDA) ont mis en place un programme pour tester l'efficacité et la stabilité des médicaments après la date d'expiration fixée par le fabricant afin d'essayer de réduire le coût de remplacement des médicaments périmés. Ils ont effectué des tests de stabilité sur 1122 lots de 96 spécialités mentionnons la pénicilline, la lidocaïne, le diazépam, la chloroquine et la ciprofloxacine stockés de manière optimale dans leurs contenants scellés d'origine, 84% des lots testés étaient stables pendant une durée moyenne de 57 mois au-delà de la date d'expiration. [52] Une autre étude a été faite sur 4 échantillons de solution d'atropine périmés, dont trois périmés depuis une durée allant jusqu'à 12 ans et un périmé depuis plus de 50 ans, a montré qu'ils contenaient encore tous des quantités significatives du médicament. [45]

Un médicament est déclaré officiellement périmé, lorsque le titre initial en principe actif a diminué de 10%. Ce chiffre, défini par un consensus international, peut être abaissé à 5 % parfois moins lorsque les produits de dégradation sont très toxiques (cas des Tétracyclines) ou lorsque la marge thérapeutique est étroite (anticancéreux, théophylline, digoxine...).

III.1.1 Les recommandations pratiques :

La date de péremption mentionnée en (mois/ année ou jour/mois/année) doit impérativement figurer sur l'emballage (conditionnement secondaire), sur le conditionnement primaire (blister, sur le bouchon d'une bouteille ou d'un pot et sur le bout plat d'un tube), et sur l'étiquette (figure40)



Figure 39 : Date de péremption mentionnée sur le conditionnement primaire, secondaire et sur l'étiquette.

La différence entre les mentions « Périmé en », « À utiliser avant », « Date limite d'utilisation » et « date limite d'utilisation après ouverture » :

Les quatre mentions sont formulées en mois et année rarement en J/M/A. Pour les mentions « Périmé en » et « Date limite d'utilisation », il faut considérer que la date de péremption est le dernier jour du mois indiqué, par exemple un médicament X contient la mention « périmé en mois de juin 2021 », dans ce cas il pourra être utilisé jusqu'à 31 juin 2021.

En ce qui concerne l'intitulé « À utiliser avant », il faut prendre en compte le premier jour du mois comme date de péremption, par exemple « médicament à utiliser avant juin 2021 », c'est un médicament à utiliser avant le 01 juin 2021. [53]

La date limite d'utilisation après ouverture n'est généralement pas mentionnée sur l'emballage des médicaments sauf dans le cas de médicaments à reconstituer comme le Bortézomib (que nous allons le détailler dans notre partie pratique), mais elle s'avère indispensable même pour les sirops, crèmes, pommades et toute autre forme multi doses. En cosmétologie par contre, on a la durée d'utilisation optimale d'un produit à partir de la date à laquelle il a été ouvert pour la première fois. Elle est symbolisée par un pot de crème ouvert,

dans lequel se trouvent un chiffre et la lettre M : ceci représente le nombre de mois durant lequel le produit peut être utilisé après ouverture (figure41,42) .

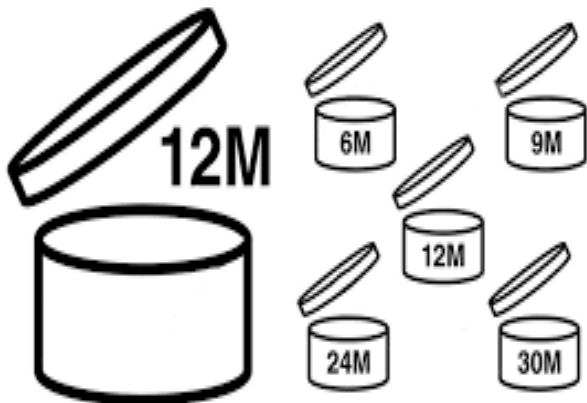


Figure 40: Signe de la date limite d'utilisation après ouverture



Figure 41: Mention de la date limite après ouverture sur un tube de crème solaire.

III.1.2 La détermination de la date de péremption :

Elle s'effectue à partir des études de dégradation accélérée, une durée de 6 mois minimum est nécessaire à extrapoler la condition de conservation obtenue en temps réel. La date ainsi déterminée doit toujours être confirmée par les études en temps réel puisque ces prédictions ne tiennent pas en compte certains risques tel que la survenue d'un mécanisme de dégradation supplémentaire au-delà d'un seuil de température (l'oxydation), ou en présence d'un adjuvant (transformation polymorphique) ex.. , ces études de stabilité en temps réel, doivent généralement couvrir au moins 12mois à la date de soumission du dossier, et sont poursuivie jusqu'à la durée de conservation souhaitée par l'industrie (maximum 5ans) dans les conditions environnementaux déjà déterminée.

- Les médicaments nouvellement commercialisés ont une date de péremption limitée à 2 ans même si les études de dégradation accélérées suggèrent une stabilité plus longue. Au-delà de cette période, ce sont les études effectuées en temps réel qui peuvent permettre une extension de la durée d'utilisation.

- Les médicaments déjà commercialisés, chaque année, au moins un lot de routine est soumis à un programme permanent de stabilité. [46]

III.2 Conditions de conservation recommandées :

Pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques, il est essentiel de maintenir des conditions de stockage correctes. Les dates de péremption de ces produits sont fixées sur la base

des conditions de stockage idéales et il importe de préserver la qualité et la stérilité du médicament jusqu'à cette date, afin de servir convenablement le patient et d'économiser les ressources.

La bonne conservation commence de la zone de stockage industriel du produit jusqu'à son arrivée au domicile du patient :

À l'industrie pharmaceutique :

La zone de stockage doit être conçue pour garantir de bonnes conditions de stockage. En particulier, elle doit être propre, sèche et dans les limites de température autorisée. Toutes les conditions spéciales de stockage requises doivent être mesurées et contrôlées, la zone de réception et de distribution aussi doivent permettre de protéger le médicament des intempéries, de plus la zone de réception doit être conçue et équipée de façon que les produits soient nettoyés avant leur conservation si nécessaire, Le matériel de stockage doit être entretenu de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer [54]

À l'officine et à la pharmacie hospitalière :

Afin d'assurer des conditions optimales de stockage, le personnel de la pharmacie doit assurer quelques tâches de routine pour une bonne gestion de l'entrepôt tels que la surveillance des facteurs environnementaux (température, humidité, lumière), prévention des dommages et de la contamination, protection contre l'incendie et les nuisibles (insecte, rat, ex..).

Dans les véhicules sanitaires d'urgence :

En plein hiver ou en cas d'un grand froid, la température peut atteindre 0°C. Cette température est particulièrement à risque pour les médicaments ne devant pas être conservés à très basse température c'est le cas de la dexaméthasone injectable par exemple qui se précipite à 0°C. [55]

En été ou en cas de vague de chaleur les températures peuvent être supérieures à 40°C. Ce dépassement est particulièrement à risque pour les médicaments en solution particulièrement les médicaments entamés (les échanges thermiques avec l'air ambiant et la montée en température sont beaucoup plus rapides pour une solution que pour une forme solide) et les médicaments à conserver à une température inférieure à 25°C. [56]

Compte tenu de la relative fragilité de ces produits, il est à craindre qu'une exposition non contrôlée à une température élevée et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable d'activité, voire à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques. Une enquête menée par l'équipe du SAMU de Lille, auprès des laboratoires pharmaceutiques, a montré que les températures extrêmes atteintes dans les ambulances, en été comme en hiver, peuvent avoir

un effet néfaste sur les médicaments de l'urgence (Tableau 7). Aussi, à titre de précaution, il est recommandé de disposer d'emballages ou de trousse isothermes qui réduiraient les échanges thermiques, lorsqu'il n'est pas possible de garantir leur conservation dans les conditions optimales, de procéder de façon régulière au remplacement des produits ainsi exposés. [57]

Tableau 8: Médicaments et température extrême dans les véhicules sanitaire.

Température (°C)	Médicament	Effets observés
> 25	méthylprednisolone	Baisse de concentration
> 30	l'acétylsalicylate de lysine Acide acétylsalicylique	Injection IV ou IM douloureuse (dégradation de l'acétylsalicylate de lysine en ac.acétylsalicylique)
40	Bicarbonate de sodium	Dégazage du CO ₂ avec altération du produit

III.2.1 Conservation et durée d'utilisation après ouverture :

D'une façon générale les médicaments semi-solides et liquides ne sont pas aussi stables que les formes solides uni-dose, ces derniers offrent l'énorme avantage d'un milieu sec favorable à la stabilité physico-chimique des PA. Contrairement aux formes multi doses, qui sont plus sensibles à la dégradation ainsi qu'à la contamination bactérienne. De plus les ouvertures / fermetures répétées de ces récipients multi doses ne favorisent pas une bonne conservation. [58]

• **Les préparations ophtalmiques :**

Les préparations ophtalmiques comprennent les collyres, bains oculaires ainsi que les pommades. La stabilité de ces produits dépend de la capacité du conservateur à protéger le médicament de la contamination microbienne, que de la dégradation du PA lui-même afin de garder les préparations le plus propre possible. Il est tout de même important d'éviter les contacts du compte-goutte avec les cils, les paupières, la conjonctivite, les sécrétions conjonctivales au moment de l'administration. En milieu hospitalier, il est impératif de garder le même flacon pour le même patient afin d'éviter une éventuelle contamination croisée. En cas de plaie traumatique ou chirurgicale, il faut utiliser des formulations stériles non ouvertes. De manière générale ces préparations ophtalmiques une fois ouverte doivent être utilisées dans un délai d'un mois puis éliminées. [58]

Tableau 9: La durée de validité des préparations ophtalmiques après ouverture en fonction des conditions de conservation. [59]

Médicament	Conservateur	Duré et modalité de conservation			
		Etat	Durée de validité	Température	Particularité
Tobramycine	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	-
polyvidone	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	-
Hexamidine	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	-
Ofloxacine	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	A l'abri de la lumière
Acide fusidique	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	-
Brinzolamide	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	-
Dorzolamid + timolol	-	Ouvert	1 mois	Ambiante	A l'abri de la lumière

- **Les préparations nasales et auriculaires :**

Ces préparations contiennent des conservateurs et peuvent être utilisées jusqu'à un mois après ouverture. Pour éviter toute contamination croisée, il est impératif d'utiliser un flacon par patient et de le jeter après le départ du malade même si la durée d'utilisation est inférieure à un mois. [58]

Tableau 10: La durée de validité des préparations nasales et auriculaires après ouverture en fonction des conditions de conservation. [59]

Médicaments	Conservateur	Duré et modalité de conservation			
		Etat	Durée de validité	Température	Particularité
Préparation à usage nasale					
Oxymetazoline	+	Ouvert	6 mois	Ambiante	-
Desmopressine	+	Ouvert	2 mois	Ambiante	A l'abri de la lumière
Budésonide	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	-
essence menthe + huile camphrée	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	-
Préparation à usage auriculaire					
ciprofloxacine + hydrocortisone	+	Ouvert	14 jours	Ambiante	Pas de frigo , à l'abri de la lumière
polymyxine B + néomycine + dexaméthasone	+	Ouvert	1 mois	Ambiante	-

- **Les formes pharmaceutiques semi-solides pour application locale :**

Cette gamme comprend : les pommades grasses, les crèmes, les gels et les pattes. Ces produits contiennent un agent de conservation antimicrobien à une concentration convenable sauf si elles possèdent déjà des propriétés antimicrobiennes comme les antibiotiques. Pour minimiser la contamination après ouverture, le prélèvement doit être effectué avec une spatule et des gants propres. En milieu hospitalier, il est préférable d'utiliser le plus petit emballage à disposition. et de réserver le même tube pour le même patient. [58]

Tableau 11: La durée de validité des préparations semi-solide après ouverture en fonction des conditions de conservation.

Médicament	Conservateur	Duré et modalité de conservation			
		Etat	Durée de validité	Température	Particularité
Pommades, crèmes, gels, lotions pour la peau, pour usage individuel					
Acyclovir	-	Ouvert	1 an	Ambiante	-
Acide fusidique (pommade/crème)	-/+	Ouvert	1 an	Ambiante	-
Gentamycine (pommade/ crème)	-/+	Ouvert	1 an	Ambiante	-
Betamethasone valerate (pommade /crème)	-/+	Ouvert	1 an	Ambiante	-
Hydrocortisone acétate	+	Ouvert	1 an	Ambiante	-
Terbinafine (creme ,dermpgel)	+	Ouvert	4 mois	Ambiante	-
Mométasone (pommade /creme)	-	Ouvert	30 jours	Ambiante	-
Pommades, crèmes, gels, lotion pour la peau, pour plusieurs patients					
Lidocaïne, prilocaïne (crème)	-	Ouvert	1 semaine	Ambiante	-
Ketoprofene	+	Ouvert	1 an	Ambiante	-
acide hyaluronique	+	Ouvert	1 an	Ambiante	-
Diclofenac (gel)	-	Ouvert	1 an	Ambiante	
sulfadiazine sel d'argent	+	Ouvert	1 an	Ambiante	

- **Les formes pharmaceutiques liquides orales :**

: La date de validité après ouverture du couvercle peut varier de quelques jours à plusieurs mois, les antibiotiques par exemple ont une date de validité relativement courte après reconstitution, tandis que la majorité des gouttes, solutions et sirops peuvent être conservés pendant 2 mois après ouverture, donc c'est important de noter la date d'ouverture sur le flacon.

Cette pratique a pour but de prévenir tout risque de contamination microbologique dans un environnement favorisant (milieu hospitalier, prélèvements multiples par diverses personnes, etc...). [48] [58]

Tableau 12 : La durée de validité des préparations orales après ouverture en fonction des conditions de conservation. [59]

Médicaments	Conservateur	Duré et modalité de conservation		
		Etat	Durée de validité	Température
Mémantine (goutte)	+	Ouvert	3 mois	Ambiante
desloratadine	+	Ouvert	Date d'expiration	Ambiante
halopéridol	+	Ouvert	3 mois	Ambiante
prednisolone	+	Ouvert	2 semaines	Ambiante
carbocistéine	+	Ouvert	14 jours	Ambiante
métoclopramide	+	Ouvert	6 mois	Ambiante
cholécalférol	+	Ouvert	3 mois	Ambiante
amoxicilline	+	Ouvert	14 jours	Ambiante
ciprofloxacine	+	Reconstitué	14 jours	Ambiante
triméthoprime + sulfaméthoxazole		Ouvert	1 mois	Ambiante
Augmentin suspension	+	Reconstitué	7 jours	Au frigo
Clamoxyl suspension	+	Reconstitué	14 jours	Ambiante
Imodium sirop	+	Ouvert	2 mois	Ambiante

Conclusion :

A la fin de ce chapitre nous concluons que la date de péremption ne concerne que la stabilité du médicament dans son contenant original non ouvert, lorsqu'il est conservé adéquatement tel que l'a spécifié le fabricant, elle n'indique pas nécessairement que le médicament est dégradé après cette date, mais le médicament peut être utilisable à la date indiquée. La plupart des préparations médicamenteuse peuvent être consommés quelques semaines voire quelques mois après leur date de péremption, toutefois, par principe de précaution, il vaut mieux s'en tenir aux dates de péremption indiquées car certaines molécules peuvent se dégrader plus rapidement que d'autres ce qui ne peut pas être évalué par les patients.

Une fois le médicament est ouvert la date de péremption n'est plus valide. La stabilité dépendra par conséquent de la durée d'utilisation après ouverture. Cette dernière dépend non seulement des propriétés physico-chimiques des constituants et des conditions de conservations, mais aussi des conditions de prélèvement et de manipulation du produit ouvert. Les laboratoires pharmaceutiques malheureusement ont négligé cette notion de « durée d'utilisation après ouverture » qui s'avère indispensable pour les médicaments multi doses particulièrement les solutions médicamenteuse liquides présentant une sensibilité plus ou moins importante par rapport aux autres formes, l'application de cette notion va permettre de rassurer le consommateur et de lui assurer une meilleure prise en charge thérapeutique et d'éviter toute consommation d'un produit contaminé ou dégradé . Ce point doit être signalé par le pharmacien lors de la dispensation d'un médicament multi dose, toutefois il reste indispensable de passer à l'action et symbolisé la durée d'utilisation après ouverture sur les conditionnements des médicaments.

CHAPITRE IV : TYPES DE STABILITE ET METHODES DE CONTROLE

Dans les chapitres précédents nous avons traité tout ce qui peut influencer la stabilité d'un médicament.

Dans ce chapitre nous évoquerons l'étude de la stabilité proprement dite et nous la décrirons selon chaque type de stabilité, les techniques utilisables pour la réalisation des tests physico-chimique et microbiologique considérés comme une ramification de toute étude de stabilité. Ils comprennent généralement un dosage de principe actif et/ou de ses produits de dégradation, et doivent être complétés par un contrôle d'autres paramètres permettant de vérifier que l'ensemble des propriétés initiales de la préparation sont maintenues lors de sa conservation, ces paramètres sont dépendants de la forme pharmaceutique faisant l'objet de l'étude de stabilité.

IV.1 Stabilité physique :

IV.1.1 Définition :

Selon la Pharmacopée américaine : « La stabilité physique attestée par le maintien des propriétés physiques initiales, y compris l'aspect, la saveur, l'uniformité, ainsi les caractères de dissolution ou de mise en suspension »

La stabilité physique est souvent négligée dans de nombreuses études de stabilité, seuls les changements bruts de couleur ou d'aspect du précipité sont suivis, sans aucune quantification.

On recommande une évaluation plus systématique de la stabilité physique, car les grands problèmes de stabilité physique se traduisent principalement par la floculation des particules médicamenteuses en suspension qui peuvent sédimenter. Il peut être le principal déterminant de la durée de conservation d'une formulation (ex., microprécipitation en pseudo-solution de paclitaxel) et peut limiter les conditions d'entreposage (ex., haute résistance) 5-FU, 50 mg/mL stockés à 25 °C). En effet, toute formulation thermodynamiquement instable telle que la pseudo-solution micellaire ou solution presque saturée peut former des agrégats sous-visibles et/ou précipiter, en raison de sous-estimés et diverses causes (température, agitation, interaction avec des dispositifs tels que des aiguilles...) et, donc, induit des effets secondaires graves tels que l'embolie après perfusions intraveineuses. [52]

L'évaluation de la solution est particulièrement importante pour les voies intrathécale, et oculaire. [49]

La structure du sédiment varie selon les cas : il forme soit une couche mince, dense et compacte qui ne se remet pas en suspension après agitation, soit un floculat volumineux, facile à redisperser par simple agitation. [53]

IV.1.2 Détermination de la stabilité physique :

On détermine la stabilité physique à l'aide de plusieurs paramètres mentionnée dans les référentiels (ICH)

IV.1.2.1 Examens visuel :

L'examen visuel permet de détecter la formation de particules ou le changement de la couleur initiale de la solution, il devrait être bien défini et normalisé ; au minimum, devrait être conforme aux monographies de pharmacopée correspondantes. Pour la formation de particules visibles (c.-à-d. $> 0,2 \text{ m}$), la méthode d'examen optique largement utilisée doit être effectuée conformément à la pharmacopée européenne 7e édition (essais 2.2.1 ou 2.9.20) [54]

IV.1.2.2 La limpidité :

Une solution est une préparation liquide monophasique dans laquelle les substances actives et excipients sont a priori totalement dissous. Trois monographies sont décrites au sujet de la limpidité à la Pharmacopée européenne : [13]

- « Limpidité et degré d'opalescence des liquides » (2.2.1.). Cette monographie décrit une méthode visuelle, qui permet de comparer un liquide à examiner par rapport à des suspensions témoins extemporanées, et des méthodes instrumentales (néphélométrie, turbidimétrie...) reposant sur la mesure de la densité optique après agitation. Elle s'appliquera par exemple pour des solutions destinées aux voies orale, cutanée, rectale... [13]

Chaque type de particules fait ensuite l'objet d'une monographie propre.

- « Contamination particulaire : particules visibles » (2.9.20.).
- « Contamination particulaire : particules non visibles » (2.9.19.).

Dans le cadre de la détermination du nombre de particules, comme nous l'avons vu, deux méthodes sont décrites à la Pharmacopée européenne :

IV.1.2.2.1 Particules visibles :

a. Plan lumineux dépoli :

Ces appareils, appelés mireuses, sont constitués soit de panneaux blanc anti-éblouissant et noir mat au-dessus desquels est positionnée une lampe d'éclairage orientable (appareillage décrit à la Pharmacopée européenne. 2.9.20.), soit d'un écran dépolarisant permettant de voir les particules en mouvement après avoir agité lentement les ampoules ou les flacons. Cette méthode visuelle est à privilégier pour suivre l'évolution des particules visibles. [55]

b. Compteurs à particules automatiques (lumière obstruction) :

L'analyse de la contamination à l'aide d'un compteur de particules PAMAS détermine la quantité et la taille des particules dans un liquide.

Il y a deux principes de base pour l'analyse de la contamination : le principe d'extinction de la lumière (procédé utilisé par les capteurs de particules PAMAS HCB-LD) et le principe de diffusion de la lumière (principe de fonctionnement du capteur PAMAS SLS-25/25. [56]

Principe d'extinction de la lumière :

Selon le principe d'extinction de la lumière, les liquides s'écoulent à travers la cellule du capteur. La taille de la cellule est différente pour chaque application. Sur un côté de la cellule se trouve le faisceau de lumière, de l'autre côté le photo-détecteur.

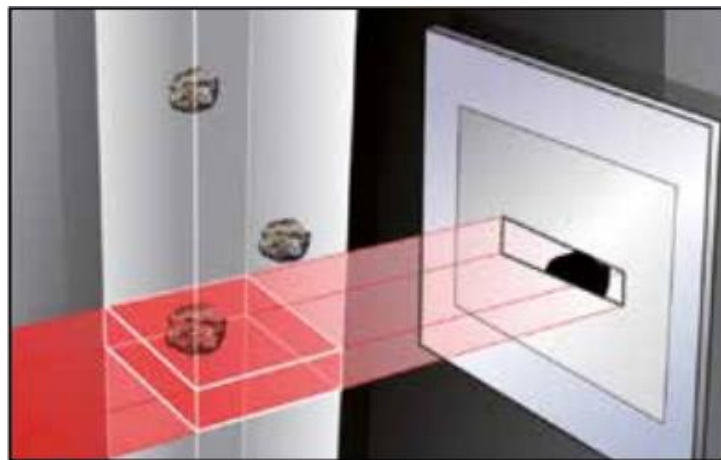


Figure 42: Comptage de particules avec capteur par blocage de lumière.

Si le liquide est pur et propre et ne contient aucune particule, le faisceau passera à travers la cellule sans obstacle. Par contre, s'il y a des particules dans le liquide, le faisceau lumineux frappe les particules et l'ombre est signalée sur le photo-détecteur.

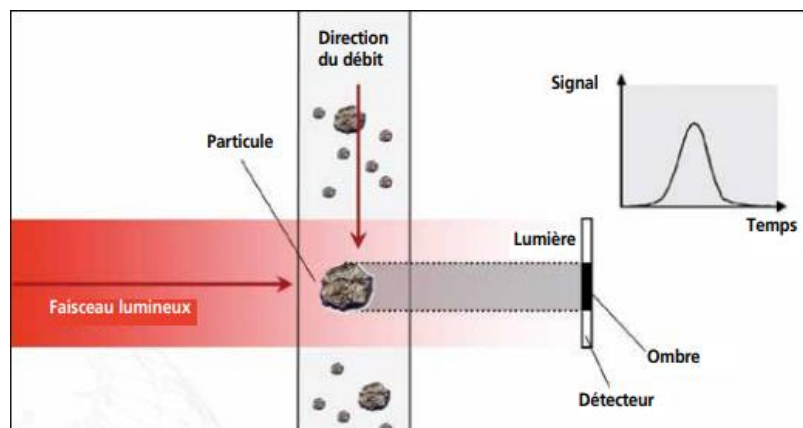


Figure 43: Le principe d'extinction de la lumière.

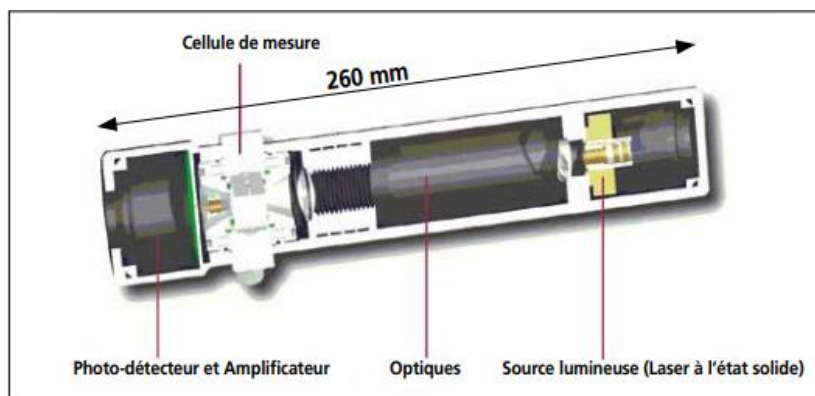


Figure 44: Illustration simplifiée de capteur.

IV.1.2.2.2 Particules non visibles :

Pour la détermination de la contamination particulaire, deux procédés sont décrits à la Pharmacopée européenne. Dans la monographie 2.9.19. (Contamination particulaire : particules non visibles). 1 CHAPITRE 5 : AUTRES ANALYSES EN FONCTION DES FORMES PHARMACEUTIQUES 37 Cette monographie est applicable pour les préparations injectables et les préparations pour perfusion, mais il paraît possible d'élargir son champ d'action dans le cadre des études de stabilité à d'autres formes galéniques afin de détecter une instabilité éventuelle par précipitation de très fines particules. [57]

a) Analyse microscopique ou analyse d'image :

Le principe est décrit dans la méthode 2 de la Pharmacopée européenne : **essai de comptage des particules au microscope optique**. Il consiste à filtrer une solution sur une membrane sombre, et à observer à l'aide d'un microscope optique binoculaire, muni d'un micromètre, la présence d'éventuelles particules. Il faut ensuite rapporter le nombre de particules retrouvées en fonction du volume filtré, et le comparer au seuil défini dans la pharmacopée. Dans le cadre d'une étude de stabilité, nous comparerons le résultat obtenu après le délai de conservation à celui déterminé immédiatement après la réalisation de la préparation. [58]

b) Spectrophotomètre à opacité de lumière

Essai de comptage des particules par blocage de la lumière. Une lumière laser traverse un échantillon de liquide en mouvement, la présence des particules entraîne une diminution de lumière, cette diminution est proportionnelle à la taille des particules. Cela permet une détermination de la taille des particules ainsi que leur dénombrement. Une monographie spécifique de la Pharmacopée européenne explique son fonctionnement, 2.9.31. « Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser ». [13]

Le tableau 13 résume les limites en particules visibles et invisibles en fonction des formes galéniques concernées.

Tableau 13 : Limites en particules visibles et invisibles des préparations sous forme de solutions.

	Particules visibles	Particules non visibles	
Solution injectable	0	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
< 100ml > 100ml	0	< 6000 particules / récipient < 25 particules / m	< 600 particules / récipient < 3 particules / m
Collyre en solution	0		

IV.1.2.3 La couleur :

Une préparation pharmaceutique sous forme de solution doit garder tout au long de sa conservation une composition constante, ce qui signifie une constante de toutes ses propriétés physiques, telles que la coloration. En effet, un changement de couleur signifie un changement de composition. Toutefois, un non changement de couleur ne signifie pas un non changement de composition. [13]

IV.1.2.3.1 Méthodes d'évaluation de la couleur

Repose sur l'appréciation des nuances à la lumière diffuse du jour par examen horizontal sur fond blanc:

il est nécessaire de posséder une palette de couleurs afin d'établir avec précision la couleur initiale, puis, à chaque contrôle vérifier que cette couleur est toujours la même. Généralement, il faut préparer un tube témoin avec la solution fraîchement réalisée (préparation extemporanée) et comparer la coloration de cette préparation extemporanée à la préparation conservée. Cependant, cette méthode est seulement semi-quantitative et pas vraiment conçu pour les études de stabilité. [59]

IV.1.2.4 L'odeur :

L'odeur peut évoluer au cours de la conservation. La Pharmacopée Européenne, 7ème édition 2013. Précise dans la monographie 2.3.4. Odeur » [60] que le contrôle doit s'effectuer

sur un verre de montre en étalant 0,5 à 2 g de substance à examiner. Après 15 minutes, il est possible de définir l'odeur ou de s'assurer de l'absence d'odeur. Les études visant à évaluer l'odeur ne sont à réaliser qu'en présence de produit atoxique. [13]

IV.1.2.5 La viscosité :

La viscosité peut se définir comme les forces de frottement qui s'opposent à l'écoulement des couches de liquide les unes par rapport aux autres. Chaque solution aura une viscosité plus ou moins importante. Cette viscosité est directement reliée à la température. Les diverses manières de l'exprimer sont détaillées dans la monographie. Dans la « Pharmacopée Européenne, 7ème édition 2013. Précise dans la monographie 2.2.10. Viscosité ». [61]

Durant la conservation, la viscosité peut évoluer soit en donnant des produits plus fluides ou au contraire plus visqueux. Cette propriété ne doit pas évoluer au cours du temps.

Appareillage :

On utilise généralement un viscosimètre à mobile tournant. Son principe est fondé sur la mesure des forces de cisaillement qui s'exerce sur un mobile lorsqu'il est mis en rotation dans un liquide à une vitesse de rotation constante. Trois appareils sont décrits dans la monographie 2.2.10. Viscosité – Méthode du viscosimètre rotatif : viscosimètres à cylindres concentriques, viscosimètres cône-plateau, viscosimètres à broches. Ils pourront être utilisés pour mesurer la viscosité de liquides dits newtoniens ou non newtoniens. [62]

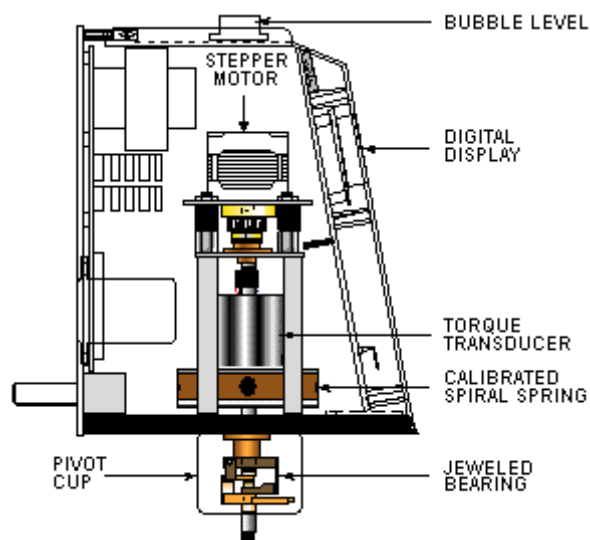


Figure 45 : Viscomètre.

IV.1.2.6 Essai de dissolution ou de désagrégation :

Depuis quelques années la Pharmacopée Européenne élabore des monographies sur des médicaments contenant des substances actives chimiquement définies. Il s'agit de

monographies applicables à des formes pharmaceutiques solides à libération immédiate (comprimés, gélules). [81]

Un essai de dissolution ou de désagrégation, obligatoire, est inclus dans ces monographies mais dans les cas justifiés et autorisés, une autre procédure et/ou, le cas échéant, des critères d'acceptation différents, peuvent être proposés par les fabricants dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. [82]

Ceci est signalé dans les monographies par la phrase :

« Sauf exception justifiée et autorisée, les comprimés satisfont à l'essai et au(x) critère(s) d'acceptation décrits ci-dessous. »

Dans la mesure où le résultat de l'essai de dissolution peut être influencé par la formulation ou à le procédé de fabrication, la Commission européenne de Pharmacopée a été amenée à engager une réflexion de fond sur l'attente des utilisateurs en terme d'essai de dissolution dans les monographies. Pharmacopée Européenne

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit.



Figure 46 : Appareil à désagrégation

IV.1.2.6.1 Détermination du temps de désagrégation des comprimés :

Il est effectué par agitation standardisée de la forme galénique testée, dans le milieu liquide (l'eau en général) à 37° C, dans un tube dont le fond est grillagé.

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

a) il n'y a plus de résidu sur la grille

b) s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné,

c) il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe (capsules) qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque en cas d'utilisation de celui-ci.

Une durée limite maximale de désagrégation est fixée pour chaque spécialité, conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et éventuellement inférieure. Lorsqu'il y a des variabilités des durées de désagrégation individuelles, ceci traduit une mauvaise formulation ou un problème lié à la technologie. [83]

Texte légal : Spécifications de la Pharmacopée Européenne

- **Gélules et comprimés enrobés :**

Milieu de désagrégation : eau distillée à 37° C

Les disques sont nécessaires pour les comprimés non enrobés et facultatifs pour les gélules.

Temps de désagrégation : Gélules → inférieur ou égal à 30 minutes et Comprimés non enrobés → inférieur ou égal à 15 minutes

- **Comprimés ou capsules à enveloppe gastrorésistante :**

Ce test est fondé sur le même principe que celui qui a été décrit précédemment, avec le même appareillage. Seuls les milieux et les durées varient :

Milieu acide de désagrégation simulant le milieu gastrique : acide chlorhydrique 0,1 M à 37°C.

Faire fonctionner l'appareil pendant 2 heures sans ajouter de disque.

Examiner l'état des formes testées : Aucune d'entre elles ne doit présenter ni de signes de désagrégation, ni de fissures pouvant entraîner une perte de contenu.

Avec ces mêmes formes galéniques, remplacer la solution acide par un milieu intestinal artificiel : solution de tampon phosphate de pH 6,8 (préalablement chauffée à 37° C).

Introduire un disque dans chacun des tubes.

Faire fonctionner l'appareil. Examiner régulièrement l'état des formes galéniques testées. Elles doivent être totalement désagrégées en moins d'une heure. Elles satisfont à l'essai si elles sont toutes désagrégées.



Figure 47: Appareil de test de désagrégation.

IV.1.2.7 Teneur en eau :

La teneur en eau dans les comprimés détermine le pouvoir de libération de ses composants actifs ; elle joue aussi un rôle déterminant quant à leurs propriétés chimiques, physiques, microbiennes et leur capacité de stockage. Ce sont les raisons pour lesquelles la teneur en eau est d'une importance cruciale ; elle doit être déterminée très précisément

Lorsque l'on détermine la teneur en eau d'un échantillon de grain, on l'analyse pour connaître le taux d'humidité qu'il renferme. [84]

La teneur en eau peut changer le poids spécifique et l'apparence du grain. Le grain qui est trop mouillé commencera aussi à se détériorer.

La teneur en eau est déterminée sur les échantillons débarrassés de toutes les impuretés. [85]

IV.1.2.7.1 Détermination de la teneur en humidité par un dessiccateur :

Les dessiccateurs permettent de déterminer la teneur en humidité de manière rapide, fiable et précise dans le cadre du contrôle qualité et du contrôle des en-cours. Robustes et faciles d'utilisation, ces instruments assurent un fonctionnement fiable et durable.



Figure 48: Dessiccateur.

IV.1.2.7.2 Détermination de la teneur en humidité par une étuve de séchage et balance :

L'analyse de la teneur en humidité à l'aide d'une étuve de séchage exige l'utilisation d'une balance d'analyse offrant généralement une précision d'affichage de 0,1 mg (0,0001 g). Cette méthode offre deux avantages principaux : il s'agit de la méthode officielle stipulée dans les normes (méthode de référence), et elle permet d'analyser plusieurs échantillons à la fois.

Dans la mesure où cette procédure implique de nombreuses tâches manuelles, l'utilisation d'une balance intelligente, intégrant une application de pesage différentiel, réduit considérablement le risque d'erreurs, notamment en termes de manipulation, de calcul et de documentation.

Outre d'excellentes performances de pesage, les balances d'analyse offrent une grande simplicité d'analyse du taux d'humidité grâce à leurs indications graphiques, à la lecture des codes-barres d'identification des échantillons, mais aussi au calcul et à la documentation automatique. [86]



Figure 49 : Étuve de séchage et balance.

Synthèse des analyses à effectuer :

Lors d'une étude de stabilité, l'analyse des différents paramètres ne requiert pas la même importance en fonction du type de préparation pharmaceutique réalisé. Aussi, dans le cadre de l'étude de stabilité des solutions, nous proposons dans le tableau 14 de valoriser l'importance des tests à réaliser en fonction de la forme galénique de la préparation.

Tableau 14: Analyses préconisées en fonction de la forme

	Limpi dité	p H	Osmolari té	Couleur r1	Odeur 2	Viscosi té
Sirop / potion	X	X		X	X	XXX
Solution cutanée	X	XXX		XXX	X	
Solution injectable	XXX	XXX	XXX	XXX	X	
Collyre en solution	XXX	XXX	XXX	XXX	X	X

Le tableau ci-dessus montre les tests physiques qui doivent être effectués selon les formes pharmaceutiques et leurs importances selon le cas .

IV.2 Stabilité chimique :

IV.2.1 Définition :

Selon la pharmacopée américaine La stabilité chimique caractérisée par le fait que chacun des matières actives conserve, dans les limites fixées, son intégrité chimique et son activité [63]

IV.2.2 Etude de la stabilité chimique :

L'étude de stabilité chimique consiste à évaluer la conservation de l'intégrité chimique et de la teneur du principe actif qui doit être maintenu au cours du temps. La majeure partie des études de stabilité fix une limite de $\pm 10\%$ en teneur de principe actif (90-110 % de la teneur initiale). [68] Il est reconnu que cette limite classique de 10% peut être inappropriée pour certaines préparations et d'autres paramètres doivent être pris en considération tels que la toxicité des produits de dégradation, ou l'index thérapeutique du principe [53]

IV.2.3 Détermination du pH :

Le pH de la formulation est une donnée importante qui peut influencer sur la conservation et la dégradation ou non du principe actif. Lors de la conservation, plusieurs causes peuvent induire une modification de pH : une dégradation du principe actif lui-même, une dégradation d'un excipient, une interaction contenant/contenu... Ainsi, toute modification du pH marquera une modification de la formulation initiale préparée. [53]

La détermination du pH se fait par mesure de la différence de potentiel entre deux électrodes plongeant dans la solution à examiner.

Pour pouvoir obtenir une mesure exacte, il est nécessaire de calibrer régulièrement le pH-mètre à l'aide de solutions tampons.



Figure 50: pH-mètre.

IV.2.4 Détermination de l'Osmolalité :

Cette mesure permet de calculer le nombre de moles effectives en solution et donc la contribution des différents solutés à la pression osmotique de la solution. L'osmolalité est donc la quantité de particules osmotiquement actives contenues dans 1 kg de solution. Elle s'exprime en mOsm/kg. L'estomac supporte une osmolalité jusqu'à 1000 mOsm/kg. L'administration par voie orale de médicaments avec une osmolalité supérieure à 1000 mOsm/kg peut conduire à une constriction du pylore et causer des nausées, vomissements, une irritation gastrique et des diarrhées osmotiques.

L'osmolalité des sécrétions gastro-intestinales se situe autour de 300 mOsm/kg. Pour éviter une intolérance, il est recommandé de diluer les solutions ayant une osmolalité supérieure à 600 mOsm/kg avant administration. Une osmolalité de 330-350 mOsm/Kg est considérée comme appropriée pour une administration entérale. [65]

En outre, une solution qui ne se dégrade pas conserve une osmolalité constante.

L'osmolalité est déterminée à l'aide d'un osmomètre (dans la photo ci-dessus)



Figure 51 : L'osmomètre.

Mesure l'abaissement du point de congélation. En effet, à partir de ce résultat, il est possible de connaître l'osmolalité par la relation suivante :

$$m\varepsilon = T \times \Delta / 1,86 \times 1000$$

εm = osmolalité et ΔT = différence de température

Avant chaque mesure, un témoin à 290 mOsm/kg est testé afin de vérifier que l'osmomètre fonctionne correctement. [13]

IV.2.5 Etude de l'uniformité de teneur en principe actif et de produit de dégradation :

Le choix des techniques d'analyse s'orientera vers des méthodes séparatives permettant de différencier les différents constituants d'un mélange (dans le cas des études de stabilité : séparer le ou les principes actifs des produits de dégradation et des excipients contenus dans la formulation pharmaceutique) avant leur dosage par une méthode instrumentale appropriée. [67]

Les méthodes préconisées sont la chromatographie liquide (LC) et l'électrophorèse capillaire (EC). Aujourd'hui, la majeure partie des méthodes indicatrices de stabilité se font en chromatographie liquide mode inverse étant donné que la plupart des médicaments à analyser possèdent un caractère hydrophobe. [66]

IV.2.5.1 Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) :

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants d'un mélange qui peut être simple ou complexe. Elle permet une identification et une quantification des constituants du mélange. La CLHP se présente comme décrit sur le schéma ci-dessous. [68]

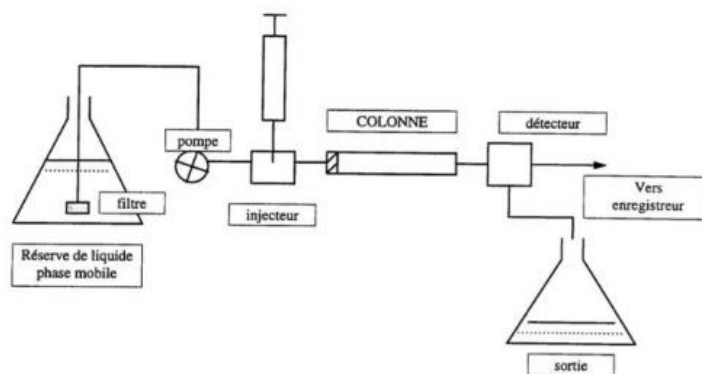


Figure 52: Schéma représentant le fonctionnement de l'HPLC.

L'échantillon à injecter doit être préparé de manière à être en phase liquide limpide et dépourvue de particules.

Un réservoir de phase mobile liquide est relié à une pompe. Cette phase mobile sert d'éluant, c'est elle qui va entraîner l'échantillon dans le système. Plusieurs flacons d'éluants (solvants de polarités différentes) peuvent être utilisés pour réaliser des gradients d'élutions, c'est-à-dire modifier petit à petit la polarité de la phase mobile, à l'aide de la pompe. La pompe permet de contrôler le débit de la phase mobile mais également de programmer les gradients d'élutions des différents solvants qui lui sont reliés. On peut ainsi travailler en mode isocratique (avec 100% du même solvant) ou en mode gradient (avec une variation de la concentration du mélange des éluants). [13]

L'échantillon est injecté via une vanne d'injection constituée par une boucle d'injection de volume connu. Ce système permet d'obtenir un volume d'injection constant ce qui est important pour l'analyse quantitative. Les injections peuvent se faire de manière manuelle mais aujourd'hui les passeurs automatiques sont fortement utilisés dans les laboratoires pour des gains de temps. L'échantillon est ensuite entraîné par la phase mobile au sein de la colonne réalisée en matériau inerte (inox ou verre). Le diamètre interne est constant (4 à 20 mm) et de longueur comprise généralement entre 15 et 30 cm.

Il faut également jouer sur la polarité de la phase mobile afin d'éviter que les composés apolaires ne soient trop retenus. [69]



Figure 53: Appareil HPLC.

- Le détecteur UV-visible qui mesure l'absorption de la lumière par le composé en sortie de colonne. Cette détection est réalisée à longueur d'onde constante fixée par l'opérateur. Pour ce type de détection le produit doit absorber à une longueur d'onde accessible par l'appareil et la phase mobile ne doit pas absorber à la longueur d'onde choisie.

- Le réfractomètre qui mesure l'indice de réfraction du liquide en sortie de colonne et qui ne s'utilise qu'en mode isocratique.

- Le détecteur à barrette diodes dont les diodes sont utilisées comme récepteurs et reçoivent le rayonnement lumineux ayant traversé l'échantillon dans un petit domaine spectral. Ce détecteur permet l'acquisition du signal en temps réel, une représentation en trois dimensions (temps, absorbance, longueur d'onde) et une caractérisation des composés par leur spectre, par comparaison à une base de données spectrales.

- Le détecteur évaporatif à diffusion de lumière (DEDL), également connu sous le nom de détecteur évaporatif de masse, est un détecteur HPLC à base d'aérosol qui convient à la détection de composants d'échantillons non volatils dans un éluant volatil. [70]



Figure 54: Exemple d'une chaine HPLC couplée à un détecteur UV-visible.

IV.2.5.2 Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse (CLHP-SM) :

La spectrométrie de masse désigne une méthode d'analyse qui repose sur la détermination des masses des espèces atomiques ou moléculaires individuelles. Elle permet de recueillir des informations sur la nature, la composition et la structure des espèces présentes dans l'échantillon analysé. Elle est généralement couplée à la chromatographie en phase liquide ou gazeuse. [71]

Le couplage de la spectrométrie de masse à la chromatographie liquide permet de caractériser directement les composants du mélange et de les quantifier sélectivement et spécifiquement. Le principe de la spectrométrie de masse est simple et repose sur la formation d'ions sous forme gazeuse à partir des composants de l'échantillon séparés par chromatographie liquide. Les ions sont ensuite séparés en fonction de leur rapport masse sur charge au sein d'un analyseur. Les ions obtenus sont accélérés par un champ électrique et ensuite sont déviés en fonction de leur rapport masse sur charge par un champ magnétique. Une fois séparés, les ions arrivent au niveau du détecteur qui permet la conversion du courant ionique en un courant électrique. Le traitement du signal obtenu permet la représentation des données dans un spectre de masse. [13]

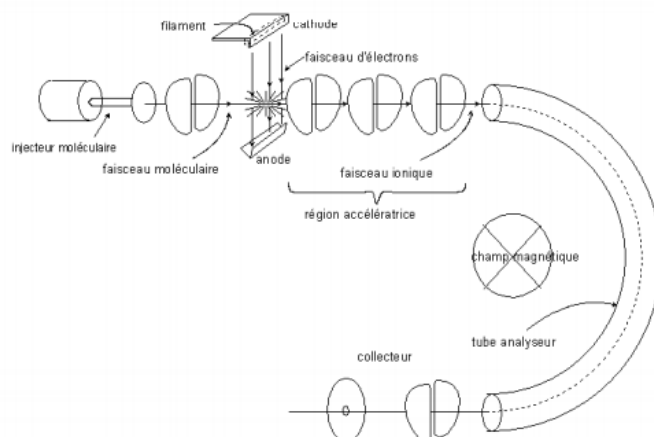


Figure 55: Schéma simplifié d'un spectromètre de masse.

A. Electrophorèse capillaire

Une alternative aux techniques chromatographiques est l'électrophorèse capillaire (CE) qui permet également la séparation et la quantification de substances pharmaceutiques. Comme la LC, la CE peut être une source de données qualitatives grâce aux temps de migration et éventuellement par le système de détection utilisé. Les principaux avantages de la CE sont sa grande efficacité, sa faible consommation de solvants organiques et le développement rapide de méthode. En outre, la CE constitue une technique particulièrement sélective à moindre prix (faible prix des capillaires par rapport aux colonnes chromatographiques) permettant l'analyse d'une large gamme de composés allant de petits ions inorganiques à des molécules complexes comme les protéines. Le mécanisme de séparation en électrophorèse est basé sur les différences de vitesse de déplacement des composés, qui dépend directement de leur rapport « charge sur taille », sous l'action d'un haut champ [13]

Appareillage :

L'EC utilise des capillaires de silice fondue, de diamètre interne égale ou inférieur à 100µm. Chaque extrémité du capillaire est plongée dans des solutions indépendantes riches en électrolytes appelées « tampons électrophorétiques » où sont immergées également deux électrodes reliées à un générateur capable de délivrer des tensions pouvant atteindre 30 kV. [72] Un schéma d'une électrophèse capillaire typique est illustré en (figure 53). Les échantillons sont injectés dans le capillaire soit par pression (injection hydrodynamique) soit par tension (injection par électromigration). Le volume injecté est généralement compris entre 1 et 10 nL. En raison d'une absence de reproductibilité de l'injection en électrophorèse capillaire, l'utilisation d'un standard interne est indispensable pour toute analyse quantitative. Dans le cas du développement de méthodes indicatrices de stabilité, la séparation du standard interne, du composé d'intérêt et des éventuels produits de dégradation doit être obtenue.

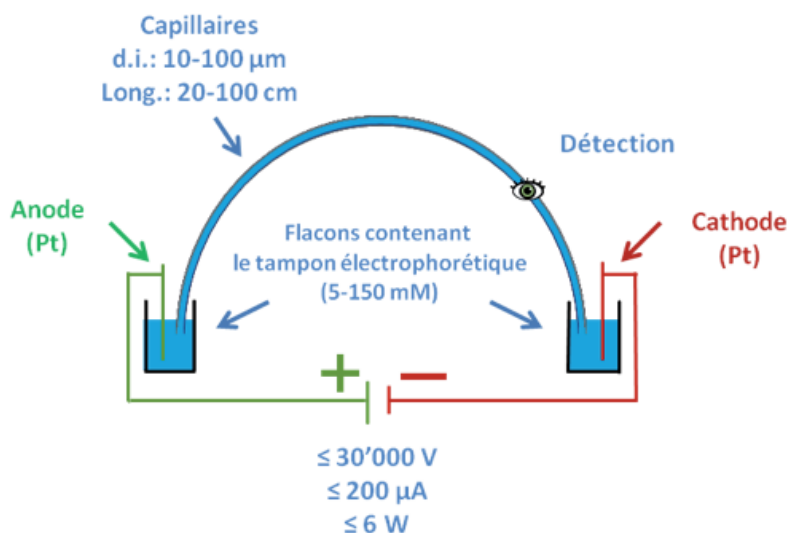


Figure 56: Schéma d'une instrumentation d'électrophorèse capillaire.

Détecteur :

Différents détecteurs peuvent être utilisés avec l'électrophorèse capillaire. Comme dans le cas de la LC, le système le plus employé demeure la spectrophotométrie UV/Vis. Toutefois, le court chemin parcouru par la lumière (soit le diamètre interne du capillaire) et la faible quantité d'échantillon injectée sont responsables de la faible sensibilité de la CE. [73]

Ceci constitue un réel problème pour la quantification des échantillons où le composé à doser est en faible concentration, tels que les échantillons biologiques ou l'analyse de traces; ce qui n'est pas le cas pour l'analyse de formulations pharmaceutiques qui possèdent, en règle générale, des concentrations en principes actifs de l'ordre du mg.mL⁻¹. Néanmoins, différentes stratégies visant à améliorer la sensibilité de la détection uV en CE ont été développées comme les cellules de détection "bulle" ou "cellule Z". [75]

Il s'agit de capillaires présentant un élargissement de diamètre (bulle) ou formant un Z sur une petite portion du capillaire au niveau de la détection permettant ainsi d'augmenter le chemin optique. Lorsque la substance à analyser ne présente pas de groupements chromophores ou/et est en faible concentration, il est possible d'utiliser d'autres systèmes de détection comme la spectrométrie de masse, la conductivité, la fluorescence laser-induite ou l'ampérométrie. [74]

IV.2.5.3 Chromatographie sur couche mince à haute performance (HTPLC) :

Une autre technique de séparation chromatographique pouvant être utilisée pour la mise en place de méthodes indicatrices de stabilité est la chromatographie sur couche mince à haute performance. Les mécanismes de séparation mis en jeu en HPTLC sont les mêmes que ceux impliqués en chromatographie liquide. [76]

En HPTLC, la phase stationnaire composée de particules fines (environ 5 μm) recouvre en couche mince (100 μm) une plaque rigide (de dimensions variables). Comme pour la LC, différents types de phase stationnaires peuvent être utilisés pour une séparation en mode normal ou en mode inverse selon la nature des analytes. [77] Les phases mobiles sont également les mêmes que celles employées en LC et permettent l'élution des composés le long de la plaque par capillarité.

Au cours de l'élution, l'échantillon qui a été au préalable déposé sur la plaque, est transporté et se distribue entre la phase mobile et la phase stationnaire. La séparation s'effectue sur un parcours de quelques centimètres (3-5cm) en moins de 15 min. La détection des analytes se fait par densitométrie (mesure de l'absorbance du spot). Du fait de son faible coût et de son développement rapide, l'HPTLC est une technique alternative à la LC ou à la CE. La possibilité de travailler en mode bidimensionnel (deux séparations successives dans des directions perpendiculaires en modifiant la nature de la phase mobile) lui confère une grande sélectivité. Mentionnons que l'HPTLC est également utilisée comme un premier balayage des conditions opératoires pour une application ultérieure à la LC. [79]

Une de ces principales limites est sa faible sensibilité et un pouvoir quantitatif limité.

IV.2.5.4 L'électro-chromatographie (CEC) :

L'électrochromatographie (Dermaux A. et al, 1999), comme son nom l'indique, conjugue deux techniques de séparations : la chromatographie liquide et l'électrophorèse capillaire. L'application d'un champ électrique aux extrémités d'un capillaire rempli d'un support solide permet d'éluer les analytes dans le capillaire via le flux électroosmotique. [80]

La séparation des analytes se fait non seulement selon leur affinité avec le support (la phase stationnaire) et la phase mobile mais aussi en fonction de leur mobilité électrophorétique.

Les phases stationnaires sont identiques à celles utilisées en chromatographie liquide (silice greffée, monolithes de polymère poreux). La phase mobile, quant à elle, se compose généralement d'une solution hydroorganique. Si cette technique allie les avantages de la CE et de la LC (bonne efficacité, grande sélectivité, faible consommation de solvants organiques, ...), elle a des limites qui font d'elle une technique plus expérimentale qu'une technique de routine. En effet, la faible disponibilité de capillaires commercialisés et leur coût élevé constituent une limitation importante à l'utilisation de la CEC.

C'est pourquoi, de nombreux laboratoires fabriquent eux-mêmes leur capillaires remplis ce qui nécessite un grand savoir-faire pour réduire la non-reproductibilité des supports fabriqués.

Les appareils utilisés sont ceux dédiés à l'électrophorèse capillaire et par conséquent pas toujours adaptés à la CEC. En effet, la thermostatisation du capillaire est plus difficile dans le cas de la CEC du à la forte résistance des colonnes remplies (par rapport aux capillaires creux) et l'utilisation d'un gradient d'élution difficile à mettre en oeuvre. En outre, les paramètres mis en jeux pour optimiser la séparation sont multiples (force ionique, mélange hydro-organique, tension appliquée), ce qui peut représenter un aspect négatif (développement compliqué) mais aussi un point positif (mieux jouer sur la sélectivité).

Du fait de sa complexité, la CEC ne doit être envisagée comme technique potentielle pour une méthode indicatrice de stabilité que lorsque la LC et la CE ne peuvent pas être employées. [13]

IV.3 Stabilité microbiologique :

IV.3.1 Définition

Selon la pharmacopée américaine : « La stabilité microbiologique qui réside dans le maintien de la stérilité ou de la résistance au développement microbien dans les limites fixées, ainsi que l'efficacité des conservateurs éventuellement présents »

L'instabilité microbiologique d'une préparation sous-entend la croissance de germes au sein de celle-ci au cours de sa durée de conservation.

Elle peut provenir d'une contamination initiale accidentelle non détectée ou d'une contamination lors de la conservation notamment par perte d'intégrité du conditionnement.

Certains paramètres sont susceptibles de modifier l'intégrité du conditionnement de la préparation et donc de le rendre perméable aux germes (conditions de température, de luminosité, d'humidité ou à instabilité physico-chimique de la préparation). Il est donc important de compléter l'étude de stabilité physicochimique par une étude de stabilité microbiologique des préparations stériles. [87]

IV.3.2 Détermination de la stabilité microbiologique :

IV.3.2.1 Essai de stérilité :

Pour l'essai de stérilité, il est nécessaire de se reporter à la pharmacopée européenne. L'essai de stérilité proprement dit doit être associé à un essai de validation préalable : la validation de la fertilité des milieux de culture utilisés pour l'ensemencement et la vérification

que la préparation ne présente pas par elle-même un effet inhibiteur sur la croissance microbienne.

Deux méthodes d'ensemencement des milieux sont proposées dans la Pharmacopée pour l'essai de stérilité : la méthode par ensemencement direct et la filtration sur membrane. La filtration sur membrane, est généralement privilégiée ; car plus sensible que l'ensemencement direct.

Cependant des méthodes alternatives de microbiologie rapide peuvent présenter un grand intérêt en milieu hospitalier.

Outre l'obtention d'un résultat rapide, pour les études de stabilité microbiologique, le principal intérêt est de permettre un essai non destructif sur une partie de l'échantillon à l'aide d'un système de prélèvement en système clos, permettant la ré-analyse du même échantillon lors de sa conservation dans le temps. [88]

IV.4 Stabilité thérapeutique :

IV.4.1 Définition :

Selon la pharmacopée américaine : « La stabilité thérapeutique qui exclut tout changement dans l'efficacité thérapeutique »

Elle veut dire que l'effet thérapeutique d'un médicament reste inchangé. [89]

IV.5 Stabilité toxicologique :

IV.5.1 Définition :

Selon la pharmacopée américaine : « La stabilité toxique qui n'autorise aucune augmentation significative de la toxicité »

Elle ne tolère aucune hausse notable de la toxicité du médicament, et pendant toute la durée estimée de stabilité, il y-a pas formation de produits de dégradation toxique [89]

Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons parlé des différentes techniques utilisées pour étudier chaque type de stabilité, le choix de la technique utilisée s'inspire de la littérature scientifique des différents référentiels (pharmacopée européenne, ICH..), afin d'instaurer un protocole rigoureux, pour que les résultats de l'étude soient fiables et transposables.

L'étude de stabilité est une étape clef dans l'industrie pharmaceutique pour l'obtention et la maintenance du dossier d'autorisation de mise sur le marché, c'est la raison pour laquelle nous entamerons dans le chapitre suivant la méthodologie pour la mise en œuvre des protocoles de cette étude.

CHAPITRE V : LES TYPES D'ETUDES DE LA STABILITE

Les études de stabilité permettent de récolter des données sur la façon dont varie la qualité des produits médicamenteux ou des substances médicamenteuses dans le temps et sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité ou la lumière.

Dans ce chapitre nous allons décrire ; Le choix des conditions expérimentales définies dans la présente ligne directrice et fondé sur une analyse des effets des conditions climatiques dans les trois régions et enfin les essais de la stabilité selon la division des zones. [91]

V.1 Notion de zones climatiques :

Division du monde en quatre zones fondées sur les conditions climatiques annuelles dominantes. Cette division est établie d'après une notion élaborée par W. Grimm [92]

Tableau 15: Condition d'etudes de la stabilité selon les zones climatiques

Zones climatiques	Conditions d'étude en temps réel	
	Températures	Hygrométries
Zone I Climat tempéré	21°C	45 % HR
Zone II climat méditerranéen et subtropical	25° C	60 % HR
Zone III Climat chaud et sec	30° C	35 % HR
Zone IV Climat chaud et humide	30° C	65% HR

L'Algérie n'est encore pas classé : selon l'OMS elle est classé dans la zone IV et selon l'ICH elle est classé dans la zone II car l'Algérie est le plus grand pays de l'Afrique, il y existe trois types de climat différents.

Il est recommandé d'étudier la stabilité des médicaments fabriqués à partir de différents lots de substances pharmaceutiques.

Pour certains médicaments sous des formes galéniques telles que solutions, suspensions, émulsions, etc., si nécessaire, des études sont menées pour étudier l'effet des températures négatives sur leur stabilité (cycles de congélation et de décongélation). [93]

V.2 Objectif d'étude de la stabilité :

V.2.1 Sur le principe actif seul :

- Déterminer la stabilité intrinsèque

- Déterminer les Produits de dégradation
- Déterminer la durée de validité et conditions de stockage.
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini,
- Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini.

V.2.2 Sur les produits finis :

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule,
- Déterminer la durée de validité
- Déterminer les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

V.3 Etude de stabilité sur la substance médicamenteuse :

V.3.1 Essais sous contraintes :

L'objectif des tests de résistance est d'identifier les produits de dégradation primaire et ne pas dégrader complètement PA.

Les conditions étudiées devraient la dégradation se produit dans une faible mesure, habituellement une perte de 10 à 30 % de PA, selon les données par essai par rapport à l'PA non dégradée. La cible doit être choisie de cette façon que certaine dégradation se produit mais pas suffisamment pour produire des produits secondaires. Pour cette raison, le conditions et la durée peuvent devoir être modifiées lorsque le PA est particulièrement sensible à un facteur de stress particulier.

Toutefois, dans ce cas, les conditions de contrainte employées devrait être justifiée. Bien que l'examen des produits de dégradation dans des conditions de stress est utile pour établir les voies de dégradation et développer et valider.

V.3.2 Fréquence des essais :

Pour les études de longue durée : la fréquence des essais doit permettre de déterminer les caractéristiques de stabilité de la substance médicamenteuse. Pour une substance dont la période proposée pour les contre-essais est de 12 mois, ces essais se feront normalement tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant la seconde année, et ensuite chaque année jusqu' à la fin de la période proposée.

Dans les conditions de dégradation accélérée : il est recommandé d'effectuer les essais au moins à trois points définis dans le temps, y compris le premier et le dernier point de la période (p. ex. 0, 3 et 6 mois, pour une étude de six mois)

Tableau 16 : Fréquence des essais de la stabilité pour les substances médicamenteuses

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée	25 °C ± 2 °C/60 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/65 % HR ± 5 % HR	12 mois
Dégradation accélérée	40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR	6 mois

Si un changement significatif survient aux intervalles de trois et six mois des essais de dégradation accélérée, la période proposée pour les contre-essais doit être établie en fonction des données obtenues en temps réel aux conditions d'entreposage de longue durée

V.4 Étude de stabilité sur le produit médicamenteux :

V.4.1 Généralités :

Les études systématiques de stabilité du produit médicamenteux doivent être fondées sur les connaissances acquises, sur les propriétés et le comportement de la substance médicamenteuse ainsi que sur les données de stabilité obtenues lors du développement du produit destiné aux études cliniques. Le plan du programme doit décrire les changements possibles à l'entreposage et justifier le choix des caractéristiques à vérifier durant les études systématiques de stabilité.

V.4.2 Essais de photostabilité :

Les essais de photostabilité doivent être réalisés sur au moins un lot primaire du produit médicamenteux, si cela est pertinent. Les conditions standard des essais de photostabilité sont décrites dans la ligne directrice Q1B de l'ICH.

V.4.3 Fréquence des essais :

Pour les études de longue durée, la fréquence des essais doit permettre de déterminer les caractéristiques de stabilité du produit médicamenteux.

Pour un produit dont la durée d'entreposage proposée est d'au moins 12 mois, ces essais se feront normalement tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant la seconde année, puis chaque année ensuite.

Dans les conditions de dégradation accélérée, il est recommandé d'effectuer les essais à au moins trois points définis dans le temps, (p. ex. 0, 3 et 6 mois, pour une étude de six mois)

Tableau 17 : Fréquence des essais de la stabilité pour les produits de dégradation.

Étude	Conditions d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
Longue durée	25 °C ± 2 °C/40 % HR ± 5 % HR ou 30 °C ± 2 °C/35 % HR ± 5 % HR	12 mois
Dégradation accélérée	40 °C ± 2 °C/max. 25 % HR	6 mois

Une perte de 5 % d'eau par rapport à la valeur initiale est considérée comme un changement significatif. [94]

V.5 Tests de stabilité par extrapolation :

Avec une justification suffisante, l'extrapolation des données obtenues à partir des résultats du stockage à long terme est autorisée.

L'extrapolation est effectuée à l'aide d'un traitement statistique des données. Si les résultats obtenus indiquent une faible dégradation et peu de variation, l'analyse statistique peut ne pas être effectuée.

Par extrapolation, la durée de conservation proposée peut être augmentée de pas plus de 2 fois, mais pas plus de 12 mois, par rapport aux tests à long terme.

Les données obtenues à l'aide de la méthode d'extrapolation doivent être étayées par l'engagement de l'entreprise (développeur) à continuer d'étudier la stabilité dans des conditions d'essai à long terme pendant toute la durée de conservation déclarée.

V.6 Évaluation :

La présentation et l'évaluation des données de stabilité doivent être faites systématiquement et inclure, selon les cas, les résultats des essais physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques (que nous l'avons décrit dans le chapitre précédant)

Une démarche acceptable pour l'analyse des caractéristiques quantitatives censées normalement changer en fonction du temps est de déterminer le temps où la limite de confiance unilatérale de 95 % lorsque la courbe de dégradation moyenne coupe la limite inférieure acceptable des spécifications.

Chaque évaluation doit porter non seulement sur l'essai, mais également sur les produits de dégradation et autres caractéristiques pertinentes. Dans certains cas, on doit revoir la pertinence du bilan massique et des paramètres de stabilité et de dégradation.

V.7 Études de stabilité du médicament après reconstitution ou dilution :

Si l'on suppose qu'un médicament solide reconstitué ou un médicament concentré dilué peut être conservé pendant un certain temps, des études de stabilité du médicament ainsi préparé doivent être effectuées.

L'étude de la stabilité des médicaments reconstitués a pour but de déterminer la période pendant laquelle, après reconstitution ou dilution d'un médicament, sa qualité continuera de répondre aux exigences des documents réglementaires, et le médicament pourra être utilisé conformément aux prescriptions.

Les médicaments reconstitués préparés à l'aide de tous les solvants possibles pour la dissolution/la dilution des médicaments spécifiés dans la notice d'utilisation médicale sont soumis à des études de stabilité.

Les conditions de conservation du médicament reconstitué peuvent différer des conditions de conservation du médicament d'origine.

Pour confirmer la stabilité du médicament reconstitué, il est permis de fournir les données obtenues pour 2 lots, tandis qu'au moins un lot doit avoir une date de péremption expirée.

Il est recommandé de vérifier les indicateurs de conformité aux exigences des documents réglementaires au premier et au dernier moment de la durée de conservation proposée du médicament reconstitué.

L'analyse du médicament est réalisée pour tous les indicateurs susceptibles d'évoluer au cours de la conservation, et doit obligatoirement inclure un contrôle de stérilité ou de pureté microbiologique. [95]

Conclusion :

Au cours de ce chapitre nous avons décrit les différents types d'études de la stabilité, réalisées dans l'industrie pharmaceutique selon les normes ICH Q1A sur :

- Les médicaments avant et après leur date de péremption.
- Les nouveaux médicaments pour pouvoir les commercialiser.
- Les médicaments reconstitués.

Les études de stabilité réalisées dans des conditions rigoureuses selon une méthodologie adaptée à la pratique contribuent à la sécurisation médicament en assurant un maintien de l'intégralité des propriétés de ce dernier, de sa fabrication à son administration.

Partie pratique

Le cancer représente un phénomène tout à fait particulier dans le domaine de la santé. Le nombre de patients atteints de cancer continue d'augmenter de manière constante. Dans le monde, on a dénombré 14,1 millions de nouveaux cas durant l'année 2012 avec 8,2 millions de décès déclarés dans la même année. 70% de ces cas sont signalés dans les pays en développement. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit un chiffre doublé d'ici 2030. La mortalité baisse de plus en plus, les progrès scientifiques et technologiques ayant permis une meilleure prise en charge des patients cependant, on constate qu'aucun pays au monde n'a encore réussi à faire décroître de manière indicative la courbe de progression de cette maladie. [96]

La maladie cancéreuse se caractérise principalement par la prolifération incontrôlée et par l'échappement à la mort programmée (apoptose) des cellules malignes. Actuellement, son traitement vise à l'éradication complète de ces cellules, à travers leur ablation, en inhibant leur prolifération et en induisant leur mort. Cette stratégie fait appel à plusieurs moyens utilisés seuls ou en combinaison : la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicamenteux. Parmi ces derniers nous trouvons l'immunothérapie, l'hormonothérapie, et la chimiothérapie. Cette dernière fait appel à des médicaments qui interfèrent avec le fonctionnement de ces cellules, aboutissant à la mort cellulaire (médicaments cytotoxiques), ou à l'arrêt de la prolifération cellulaire (médicaments cytostatiques), dits les anti-cancéreux ou les anti néoplasiques, présents sous forme orales ou injectables. [97]

Nous allons limiter notre exposé à la reconstitution et la stabilité des anticancéreux injectables, notre choix s'est porté sur un des médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple qui est le Bortezomib .Ce choix a été fait après de nombreux passages au sein du service d'hématologie de l'hôpital du jour CHU Frantz fanon de Blida où nous avons remarqué des pertes considérables en Bortezomib et l'absence totale de la gestion des reliquats ,c'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressées à la stabilité de ce produit particulièrement après sa reconstitution ainsi qu'au gain financier que l'hôpital peut avoir après la mise en place d'un bon plan de gestion des reliquats et d'une bonne organisation du circuit de chimiothérapie .

C'est dans des circonstances marquées par une forte augmentation de dépenses dans les services d'oncologies et l'arrivée sur le marché de traitements innovants et onéreux tel que le Bortezomib que la régulation des dépenses de santé devient un enjeu de santé publique majeur et fait ainsi l'objet de nombreuses discussions, de polémiques, et de tentatives de régulation pour minimiser ces dépenses . C'est ce que nous nous sommes fixés comme objectif.

**CHAPITRE VI : STABILITÉ DU
BORTEZOMIB ET SON CIRCUIT A
L'HÔPITAL DU JOUR**

Nous allons aborder dans le présent chapitre, les généralités pharmacologique et le circuit du Bortézomib à l'hôpital du jour, de la prescription jusqu'à l'administration ainsi que sa stabilité physicochimique et les différents paramètres susceptibles de l'influencer, et savoir par la suite si on pourrait répondre à la question suivante :

Est-ce que réellement ce médicament est à jeter huit heures après sa reconstitution comme l'a indiqué le fabricant ??

VI.1 Circuit de la chimiothérapie à l'hôpital :

Le circuit des chimiothérapies est un processus collaboratif complexe, il doit répondre à plusieurs enjeux médicaux et économiques et il est particulièrement exigeant en matière de sécurité et de traçabilité. En effet, il met en œuvre des produits souvent onéreux et avec des marges thérapeutiques étroites.

Les anticancéreux injectables, qu'ils soient prêts à l'emploi ou à la reconstitution, requièrent une adaptation posologique personnalisée pour chaque patient, et dans la majorité des cas dilution préalable à leur administration.

Pour que la personne malade bénéficie d'une chimiothérapie dans les meilleures conditions, le circuit a été classiquement découpé en quatre étapes (prescription, analyse de la prescription, préparation, et administration) impliquant trois catégories de professionnels de la santé (médecins, pharmaciens et infirmiers) [98]

VI.1.1 La prescription :

Généralement elle se fait par des médecins oncologues, en Algérie elle est faite par les oncologues (20 %), les radiothérapeutes (20 %) les autres spécialistes (60 %) [99], Santé Publique 2017 » comme les hématologues dans le cas du Bortézomib, qui prescrivent au patient la chimiothérapie la plus adaptée à sa maladie, et à son état général. La dose prescrite est strictement individuelle, elle prend en compte le poids, la taille du patient, et des critères techniques précis, comme la capacité d'élimination du médicament par les urines par exemple. L'ordonnance, est ensuite datée et signée par le médecin, et transmise à la pharmacie hospitalière.

VI.1.2 Analyse des prescriptions :

Protocole de reconstitution Le pharmacien procède à l'analyse pharmaceutique de la prescription (Vérifier concordance identité patient/prescription, respect de l'indication, intervalle libre, poids, conformité de la dose, compatibilité du produit avec le solvant de perfusion ...) et valide l'ordonnance. [98]

La préparation :

Le Bortézomib est préparé par les infirmiers après validation pharmaceutique de la prescription médicale, et dès l'arrivée du patient. Aucun délai n'est requis pour la mise à disposition du traitement.

Dépend de la voie d'administration : [100]

Voie intraveineuse : on ajoute soigneusement 3.5ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium 9mg/ml 0.9%, dans le flacon à l'aide d'une seringue, sans enlever le bouchon du flacon, la dissolution de la poudre est complète en moins de 2 minutes.

La concentration de solution obtenue est de 1mg/ml, avec un pH final compris entre 4 et 7, la solution finale doit être claire et incolore.

Voie sous cutanée : le même protocole que celui de la voie intraveineuse sauf que le volume de solvant utilisé est différent (1.4ml). Les volumes ajoutés étant différents, la concentration des solutions après reconstitution est donc différente (2.5mg/ml) avec un pH compris entre 4 et 7 .

VI.1.3 Administration :

La dose administrée dépend de la surface corporelle du patient. Elle est de 1,3 mg/m² de surface corporelle.

Administration intraveineuse BTZ (1mg/ml) : la solution est injectée en bolus intraveineux de 3 à 5 secondes, par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux périphérique ou central dans une veine. [100]

Administration sous-cutanée BTZ (2.5mg/ml) : la solution est injectée en 3 à 5 secondes dans les cuisses, ou dans l'abdomen. Les sites d'injection doivent être alternés entre les parties droite et gauche de l'abdomen, et de la cuisse droite ou gauche. [101]

Il est important de savoir que, l'administration par voie IV est négligée de plus en plus, même à hôpital du jour, et ceci parce que l'administration sous-cutanée a montré un profil d'innocuité meilleure que celui de l'IV, en réduisant la fréquence et la gravité des effets secondaires, et en offrant une plus grande commodité aux patients, avec une efficacité similaire au bortézomib intraveineux. [102]

VI.2 Le Bortézomib :

VI.2.1 Définition :

Le Bortézomib est le premier inhibiteur de protéasome qui a été découvert, et approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement du myélome multiple, son association avec d'autres thérapeutiques anticancéreuses est actuellement le traitement de référence. [103]

Bortezomib

- Forme pharmaceutique : poudre pour solution injectable
- Composition en substance active : 3.5 mg de Bortezomib , sous forme d'ester boronique de mannitol.
- Excipients : Mannitol (E421)
- Voie d'administration : voie Intraveineuse (IV) ou sous cutané (SC) uniquement .
- Composition de la molécule : c'est un composé peptidomimétique, constitué par un leucine-phénylalaninedipeptide modifié, contenant un acide boronique au C-terminal

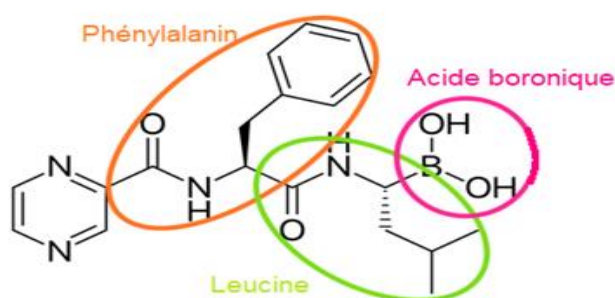


Figure 57: Structure chimique du Bortézomib

- Nom selon IUPAC : acide [(1R)-3-méthyl-1-[[[(2S)-3-phényl-2-(pyrazine-2-carboxylamino) propanoyl] amino]butyl] boronique.
- Formule chimique brute : C₁₉H₂₅BN₄O₄

VI.2.2 Définition du myélome :

Le myélome multiple, appelé aussi maladie de Kahler, est une hémopathie maligne, chronique (un type de cancer), caractérisée par une prolifération médullaire plasmocytaire avec sécrétion de toute ou une partie d'une immunoglobuline monoclonale. [104]

VI.2.3 Mode d'action :

Les protéasomes sont des complexes enzymatiques multi protéiques, présents dans le cytoplasme et le noyau de toute cellule, leur fonction principale est la dégradation (protéolyse) des protéines mal repliées, et dénaturées marquées par une protéine appelée ubiquitine. Cette dégradation s'avère nécessaire à la survie. Cependant les cellules tumorales apparaissent beaucoup plus sensibles que les cellules saines à son inhibition.

Le site actif (L'atome de bore) du Bortézomib, se lie au site catalytique du protéasome, entraînant son inhibition, provoquant ainsi un blocage dans le cycle cellulaire, ce qui va réduire la prolifération cellulaire, en provoquant une accumulation de protéines « anormales », qui va induire par la suite une apoptose des cellules cancéreuses. [105]

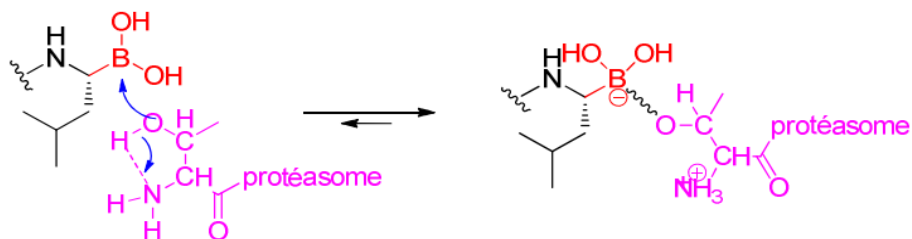


Figure 58 : interaction molécule protéasome / bortézomib

VI.2.4 Indications thérapeutiques :

Le bortézomib est indiqué dans le :

- Traitement d'association chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement et qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches.
- Traitement d'association médicalement reconnu utilisé en induction chez des patients atteints d'un myélome multiple non traité antérieurement et qui sont candidats à la greffe de cellules souches (des études ont été menées chez des patients à qui le bortézomib a été administré par voie intraveineuse).
- Traitement du myélome multiple progressif chez des patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà fait l'objet d'une greffe de cellules souches ou chez lesquels cette technique n'est pas envisageable.
- Traitement des patients atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire à au moins un traitement antérieur. [106]

VI.3 Etude de stabilité du Bortézomib :

Il est important de rappeler que L'United States Pharmacopea (USP) définit la stabilité d'un produit comme étant son aptitude à conserver, dans les limites fixées et durant toute la période de stockage et d'utilisation, les propriétés et les caractéristiques qu'il possédait au moment de sa fabrication [107]

VI.3.1 Facteurs influençant la stabilité du Bortezomib :

La réalisation de préparations injectables de médicaments anticancéreux nécessite de disposer de données sur les paramètres pouvant influencer la stabilité afin de pouvoir les contrôler.

VI.3.1.1 Forme chimique du principe :

Généralement, les acides boroniques sont des composés caractérisés par une orbite vide de 2p. Cette carence en électrons détermine une instabilité chimique, entraînant la formation

d'adduits de bore tétraédrique en raison de l'attaque d'agents nucléophiles, tels que (l'eau, l'hydroxyde, et les amines).

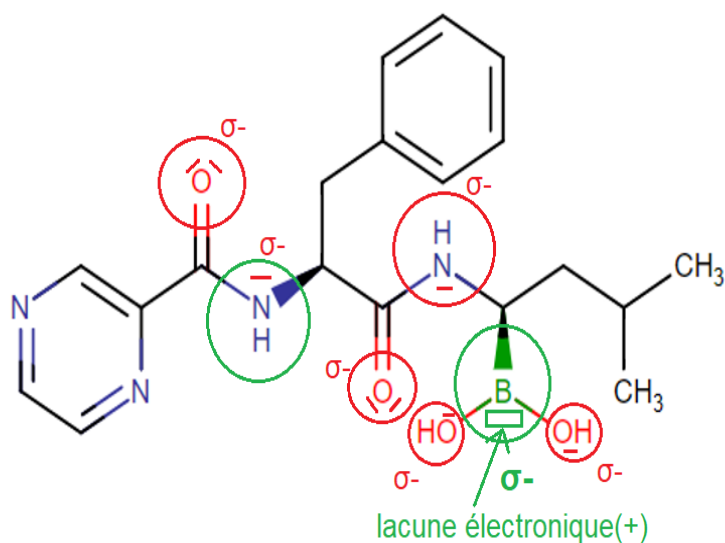


Figure 59: Structure montrant la carence électronique de l'acide boronique

VI.3.1.2 L'influence de la température :

Pour révéler la sensibilité du Bortezomib à l'augmentation de température, aux bases fortes et aux acides forts ainsi qu'à l'influence des excipients, nous allons nous référer à **une étude française faite en 2011 sur une solution de Bortezomib (1mg/ml), par Mathilde PERISSUTTI, à l'université Henri Poincaré, Nancy 1** . [109]

- Protocole :

Un échantillon de Bortezomib 0,1 mg/mL était soumis à 60°C pendant 24h.

- Résultats sont mentionnés dans le chromatogramme suivant :

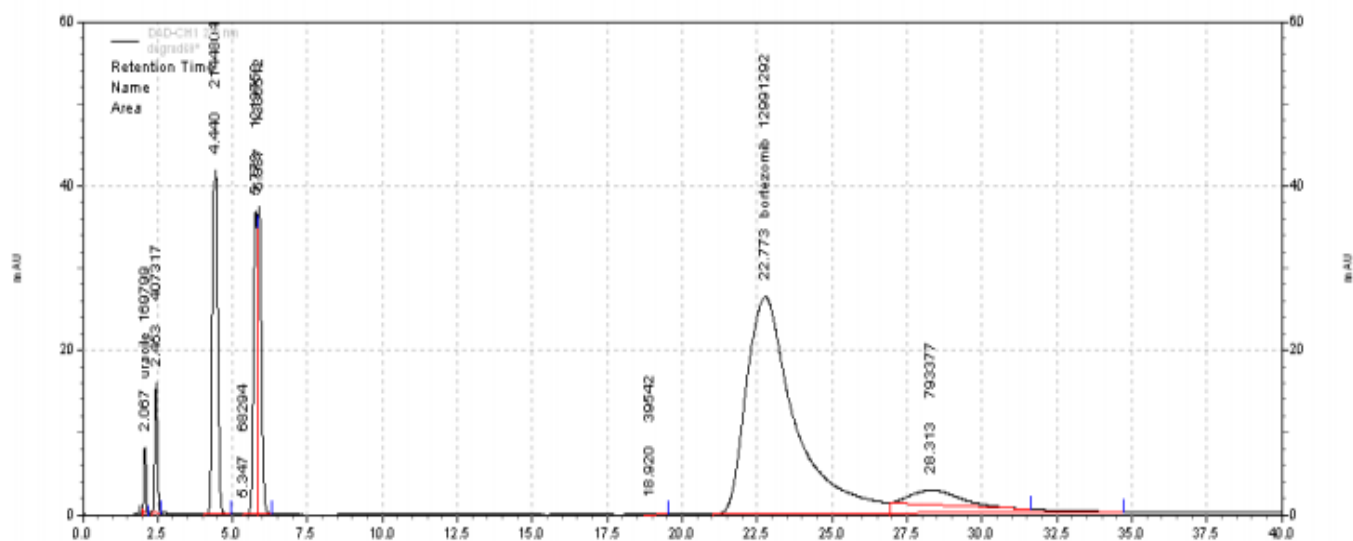


Figure 60 : chromatogramme obtenu après dégradation du bortézomib par la chaleur à 60°C pendant 24 heures

A savoir que : Le temps de rétention du Bortézomib est de 23,5 minutes

- Observation :

- On remarque, deux pics importants apparaissant avec une rétention relative de 0,11 et 0,17
- On remarque aussi un pic, qui apparaît après la sortie du Bortézomib et qui a une rétention relative de 1,27.

Conclusion (a):

L'augmentation de la température influence la stabilité du Bortézomib, et donne naissance à trois types de produit de dégradation. [110]

VI.3.1.3 Influence des Bases et des Acides :

VI.3.1.3.1 Hydroxyde de soude (NaOH) :

- Protocole :

Préparation d'une solution de 100 µg/ml de Bortézomib avec 450 µL de NaOH (1N), qu'on a neutralisé avec 450 µL de HCl (1N).

L'opération a été reconduite de la même façon, en utilisant du NaOH (5N)

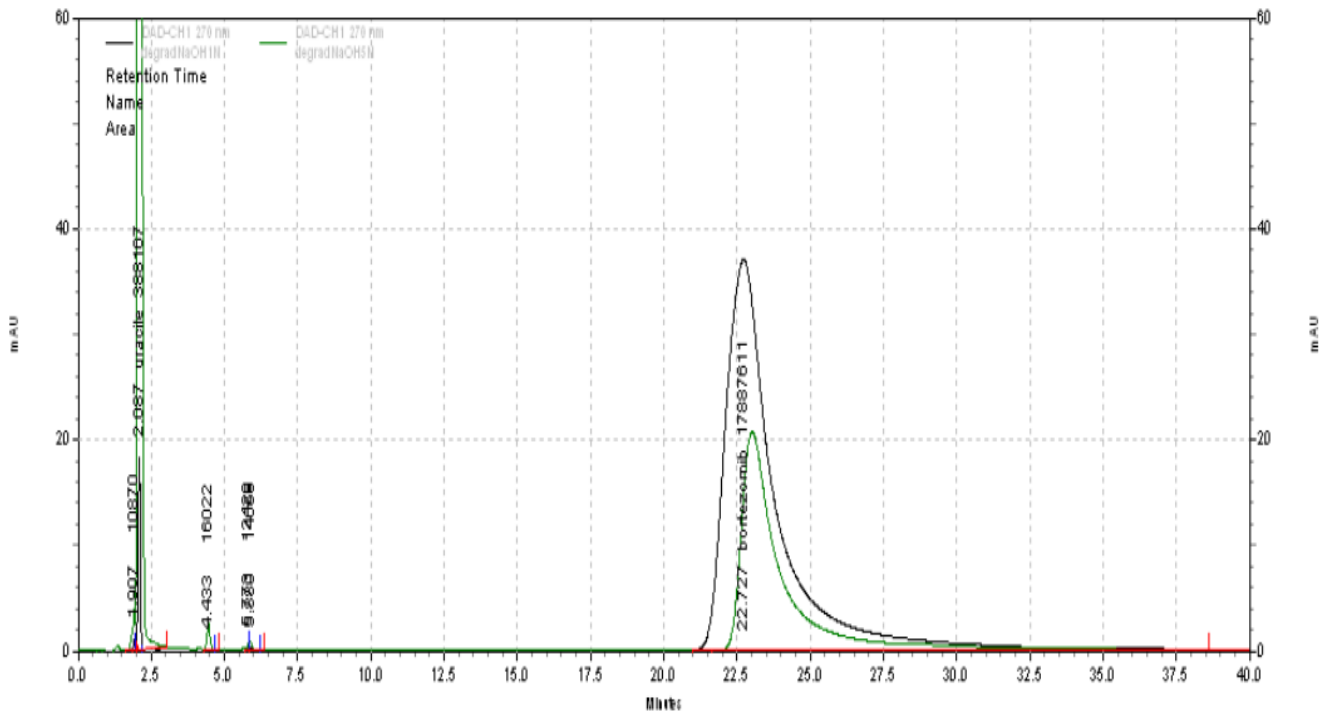


Figure 61: Superposition des chromatogrammes obtenus après dégradation basique du bortézomib par du NaOH 5N et 1N en 30 minutes

- Les résultats obtenus sont mentionnés dans le chromatogramme suivant (figure62) :

A savoir que : Le temps de rétention du Bortézomib est de 23,5 minutes

- Observation :

-On remarque l'apparition de quelques pics de dégradation, notamment autour d'une rétention relative de 0,15.

-La superposition des deux chromatogrammes, permet de déduire que le Bortezomib mélangé avec NaOH (5N) (illustré en vert), s'est dégradé plus que le Bortezomib mélangé avec NaOH (1N) (illustré en noir).

VI.3.1.3.2 Acide chlorhydrique (HCl) :

- Protocole :

-100 µL de Bortézomib (1mg/ml) mélangé à 450 µL de HCl (1N)

-Neutralisation avec 450 µL de NaOH 1N au bout de 16h et 24h à 60°C

-Injection de 50 µL

- Résultats dans le chromatogramme suivant :

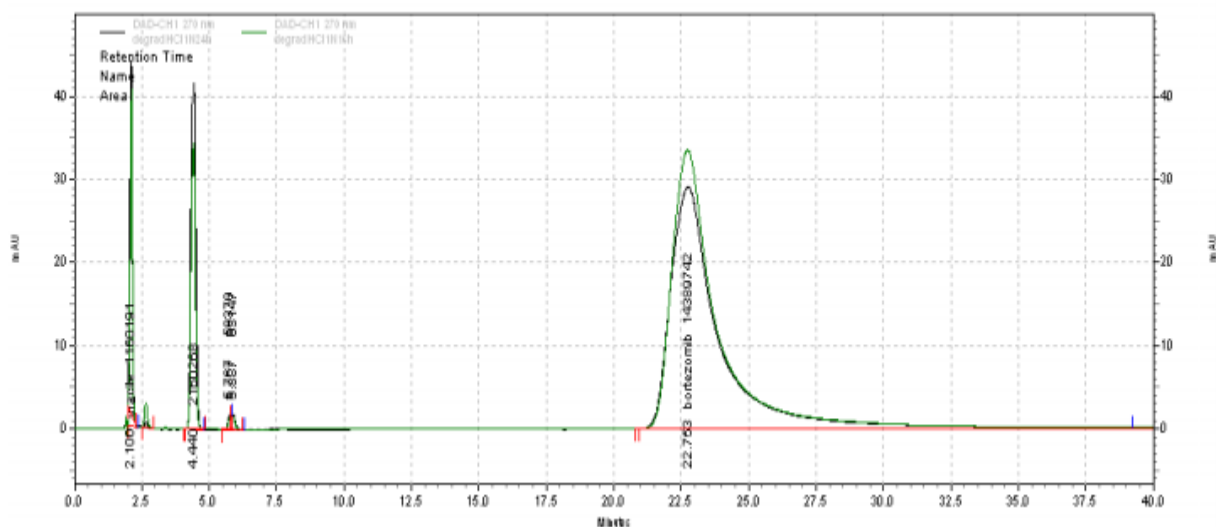


Figure 62: Superposition des deux chromatogrammes obtenus après dégradation du Bortézomib par l'HCl 1N après 16h, et 24h.

- **Observation :**

- On remarque l'apparition d'un pic important d'un produit de dégradation, à une rétention relative de 0,11 ainsi que quelques pics plus petits, notamment à 0,17 et 0,18.
- On remarque aussi, que les mêmes pics apparus à 0.17 et 0.18, sont apparus dans le chromatogramme obtenus après dégradation du Bortezomib par une forte augmentation de la température.

Conclusion (b) :

- Le Bortézomib est sensible aux agents nucléophiles tels que NaOH, et la concentration de ces derniers influencent directement sur son taux de dégradation, donnant naissance à un seul type de produit de dégradation.
- Le Bortezomib est sensible à l'Acide chlorhydrique, cette sensibilité augmente quand la température est élevée, et le temps de contact est long, donnant naissance à trois types de produits de dégradation. [111]

VI.3.1.4 Influence des oxydants :

Les flacons du Bortezomib sont remplis d'un gaz inerte (l'azote), afin d'empêcher l'oxydation de la solution par l'air ambiant.

Lors de l'introduction de la seringue, une quantité de l'azote se libère, par conséquent, il y aura un risque d'introduction de l'oxygène, qui pourrait provoquer une dégradation, par une réaction d'oxydation, le test avec l'acide hypochloreux permettra de mettre en évidence cet effet :

Acide hypochloreux :

La pharmacienne, M.Peressuti , a utilisé l' hypochlorite de sodium de chlore actif (NaClO) , comme source d'agent oxydant , selon le protocole suivant :

- Protocole :

Les échantillons ont été oxydé, en utilisant de l'eau de Javel à différentes concentrations :

- 100µL de bortézomib 0,1mg/mL + 5µL de HClO 0,096% de chlore actif

Injection de 50µL

- 100µL de bortézomib 0,1mg/mL + 5µL de HClO 0,0096% de chlore actif

Injection de 50µL

- 100µL de bortézomib 0,1mg/mL + 5µL de HClO 0,00096% de chlore actif

Injection de 50µL

- Les résultats sont mentionnés dans le chromatogramme suivant :

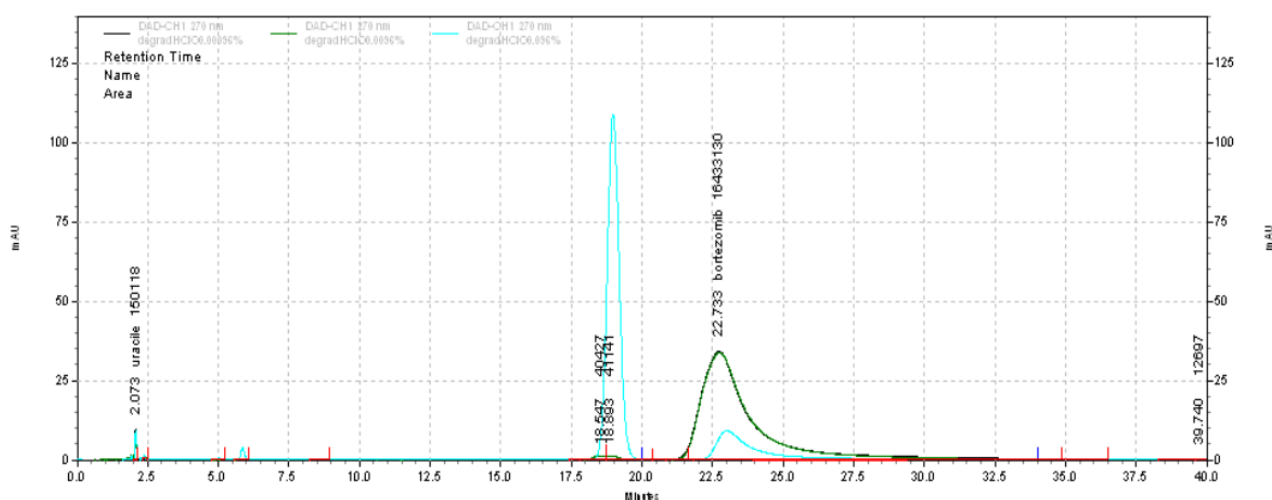


Figure 63: Superposition des chromatogrammes obtenus après oxydation du Bortézomib avec du HClO à 0,00096%, 0,0096% et 0,096%

A savoir que : Le temps de rétention du Bortézomib est de 23,5 minutes

- Observation :

- On remarque l'apparition d'un grand pic bleu à la 19.5 minute, en parallèle il y a eu une diminution significative du pic correspondant à la solution de Bortézomib mélangé à 0.096% d'acide hypochloreux, cela s'explique par la transformation d'une certaine concentration du médicament en produit de dégradation.
- On remarque aussi la superposition des deux pics noir et vert, correspondants respectivement à la solution du Bortézomib mélangé à 0.0096% et 0.00096% d'acide hypochloreux, ainsi que l'absence de pic de dégradation correspondant.

Conclusion (c) :

Le Bortézomib est sensible aux oxydants, sa dégradation par oxydation dépend d'un certain seuil de concentration en agent oxydant, donnant naissance à un seul type de produit de dégradation. [111]

VI.3.1.5 Influence des excipients :

VI.3.1.5.1 Le mannitol :

En 2020, Antonio Lopalco a montré à travers son étude, intitulée « **Bortezomib Aqueous Solubility in the Presence and Absence of D-Mannitol : A Clarification With Formulation Implications** » [112], que le rôle principal du mannitol est d'augmenter la solubilité du Bortézomib au moment où on lui ajoute le sérum physiologique.

Il participe aussi au maintien de la stabilité de la solution médicamenteuse, en occupant la partie active (contenant le bore) du principe actif, au sein de la forme ester, et du Boroxine . En effet, lorsque l'ester boronique de mannitol est formé, il se trouvera en équilibre avec le Bortézomib sous sa forme trimérique (Bortezomib-Boroxine) .

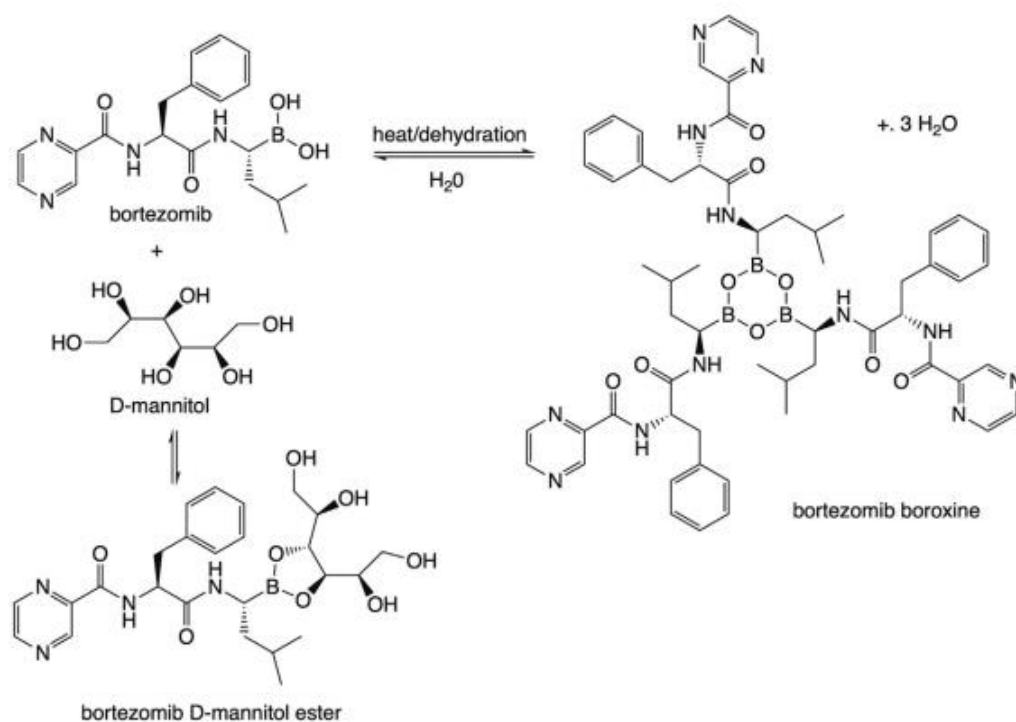


Figure 64: montrant le mécanisme de formation d'ester boronique de mannitol et du Boroxine.

VI.3.1.6 L'influence de la lumière UV :

Afin de savoir comment la lumière UV influence sur la stabilité du Bortezomib, nous nous sommes référés à **une étude française faite en 2015 par des chercheurs à leurs tête Marion Martignac**. [114]

L'expérience a été effectuée dans un réacteur photochimique (figure 68), avec une lampe au mercure qui émet à 254 nm (UV), la solution de Bortezomib était exposée pendant 20 minutes.



Figure 65: réacteur photochimique

La structure Bortezomib contient des cycles aromatiques caractérisés par leurs sensibilité à la lumière, ils ont rendu la molécule capable d'absorber à 254 nm 70% du flux incident, ce qui a provoqué une photolyse, par une réaction de deboration (figure69), libérant ainsi la partie active (contenant le bore) de la molécule.

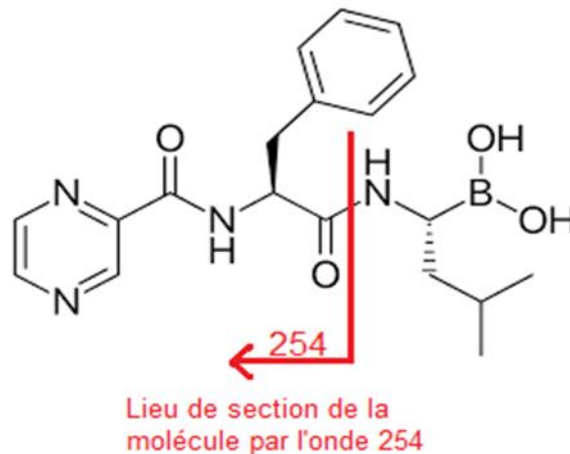


Figure 66: Lieu de section de la molécule par l'onde 254.

Conclusion (E) :

Le Bortézomib est sensible à la lumière UV et spécifiquement à l'onde 254 nm.

VI.3.1.7 L'influence du contenant (l'adsorption) :

Le phénomène d'adsorption peut se produire entre le verre et le Bortezomib pour deux raisons :

-La différence de tension superficielle entre le verre et la solution du Bortezomib

-La différence de charge électrique : deux matières portant des charges électriques différentes s'attirent, c'est le cas du verre du flacon (possède une charge électrique positive (+) déficitaire en électrons), qui attire les électrons en excès de la solution médicamenteuse, ceci parce que, la molécule de Bortezomib, contient plusieurs atomes comportant des doublets électroniques libres attirés par l'atome de silicium chargé positivement.

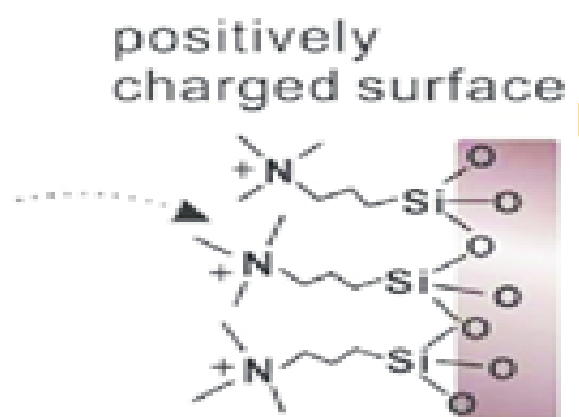


Figure 67 : Attraction entre le Bortezomib et le verre

Conclusion (F) :

La stabilité du médicament peut être influencée par le verre, à travers une interaction contenu-

nm.
ant les

réactions de dégradation induite par d'autre facteur, tel que les changements du PH.

- Les nucléophiles peuvent influencer la stabilité du Bortezomib, en attaquant la lacune électronique du Bore.
- Le Bortezomib est sensible aux acides et donc aux changements de pH.
- Les oxydants provoquent une dégradation par une déboronation oxydative, à partir d'un certain seuil de concentration.
- Absence d'interaction entre les excipients et le Bortezomib.
- Le Bortezomib peut s'adsorber sur la paroi du verre.

VI.3.2 Etude visant à prolonger la durée de stabilité :

Au cours de notre recherche, notre choix s'est porté sur une étude incluant deux facteurs en contact permanent avec le médicament (la température et la lumière), nous voulions que les conditions de conservation soient proches des conditions opératoires en Algérie.

Il s'agit d'une **étude canadienne qui a été réalisée en 2014 par Scott E Walker au département de pharmacie de l'université de Toronto [115]**, faite sur une solution de Bortezomib dosée à (2.5mg/ml) seulement, étant donné que la solution dosée à (1mg/l) destiné à l'administration intraveineuse est de plus en plus négligée.

- Protocole :

12 fioles de 3.5 mg de Bortezomib, reconstitués au jour 0 de l'étude avec 1,4 mL de chlorure de sodium (à 0.9%) afin d'obtenir des solutions d'une concentration de 2,5 mg/m. La moitié de ces solutions a été entreposée dans les fioles d'origine (six fioles) et l'autre moitié a été placée dans des seringues (six seringues de polypropylène)

La moitié de chaque type de contenant (3 flacons et 3 seringues) était entreposée à la température ambiante (23 °C), non protégée de la lumière fluorescente de la salle, et l'autre moitié (3 flacons et 3 seringues) était entreposée au réfrigérateur (4 °C) sans exposition à l'éclairage fluorescent de la salle.

Une analyse de la concentration ainsi qu'une inspection physique ont été effectuées au jour 0, 1, 2, 8, 12, 14, 19 et 21 de l'étude.

Résultat mentionnés dans le tableau suivant :

Il convient de noter que :

- La durée de conservation a été établie en fonction du temps nécessaire pour atteindre 95 % de la concentration initiale.
- La concentration de BTZ a été déterminée à l'aide d'une épreuve validée par chromatographie liquide avec détection ultraviolette.

Tableau 18 : Concentrations du Bortezomib détectées pendant 21 jours de conservation à +4 C° et +23 C° dans des fioles et seringues

Condition de stockage	Conservation à +4C°		Conservation à +23C°	
	Seringues	Fioles	Seringues	Fioles
Concentration initiale observée (mg/ml)	2.47 ± 0.02	2.44 ± 0.04	2.45 ± 0.04	2.44 ± 0.06

1 jour (concentration en %)	99.97 ± 1.22	99.94 ± 1.06	97.95 ± 0.28	98.27 ± 0.99
2 jour	98.07 ± 0.69	100.90 ± 1.11	99.13 ± 1.07	99.68 ± 0.01
8 jour	97.08 ± 0.73	98.07 ± 1.49	96.46 ± 0.67	97.87 ± 0.45
12 jour	98.07 ± 0.39	98.30 ± 0.23	97.27 ± 1.25	97.66 ± 0.69
14 jour	98.54 ± 0.19	98.24 ± 0.06	96.08 ± 1.18	95.71 ± 0.73
19 jour	97.47 ± 0.60	98.04 ± 1.36	95.60 ± 0.79	96.28 ± 0.96
21 jour	97.14 ± 0.30	97.99 ± 0.68	95.26 ± 1.08	95.76 ± 1.05

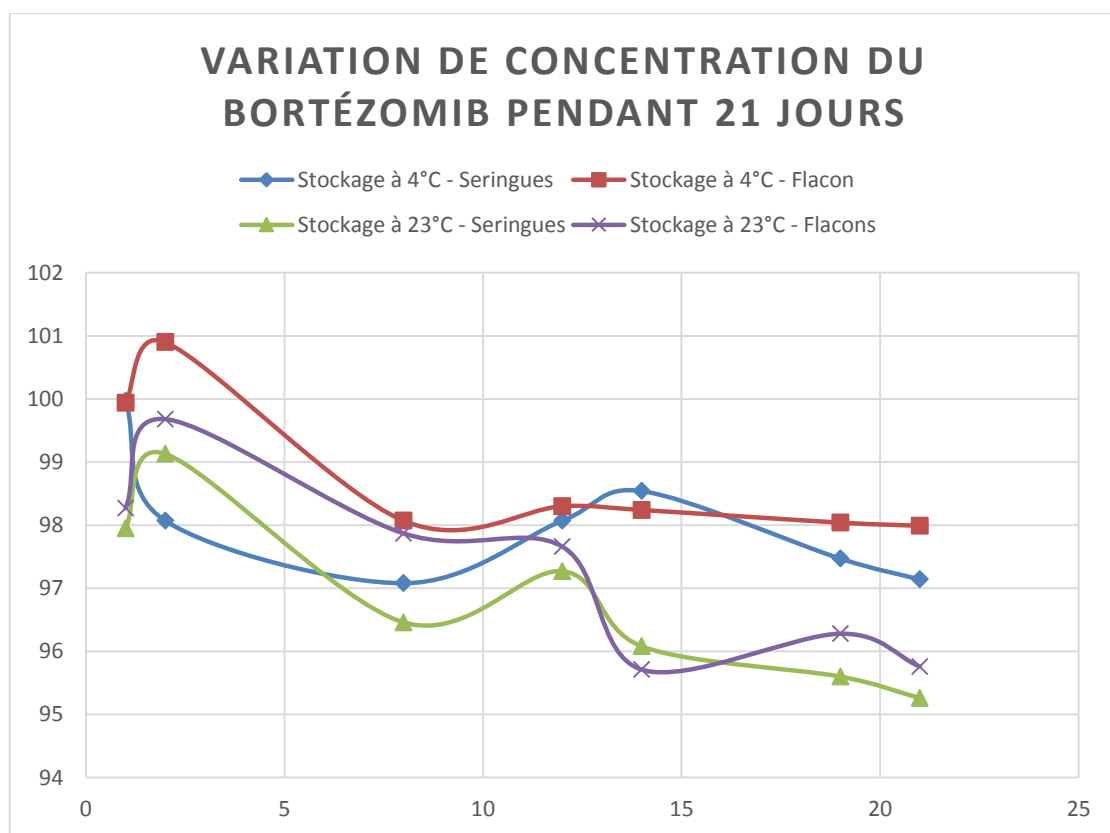


Figure 68 : Concentrations du Bortezomib détectées pendant 21 jours de conservation à +4 C° et +23 C° dans des fioles et seringues

Observation :

- On remarque que pendant l'étude, toutes les solutions conservaient plus de 95,26 % de la concentration initiale aux deux températures dans les fioles et les seringues.
- On remarque aussi que les échantillons conservés à 23° C, exposés à la lumière de la salle, ont atteint la limite de confiance (95%) à partir du 19^{ème} jour.

Conclusion de l'étude :

La solution obtenue est physiquement et chimiquement stable pendant une période allant jusqu'à 21 jours à des températures de 4 °C ou 23 °C, lorsqu'elle est entreposée dans la fiole de verre d'origine du fabricant ou dans une seringue.

Conclusion globale tirée de cette étude :

- Les contenants (seringue en polypropylène, flacon en verre) n'ont pas d'influence sur la stabilité du médicament.
- La température et la lumière, sont les facteurs qui influencent le plus sur la stabilité du Bortezomib .
- Le Bortezomib étant un anticancéreux, caractérisé par son indice thérapeutique étroit, son taux de dégradation ne doit en aucun cas dépasser 5% de la concentration initiale.
- La stabilité du Bortezomib nécessite des conditions optimales de conservations.

VI.3.3 Stabilis :

Dans un deuxième temps nous allons, nous référer à une base de données européenne ancienne, mais méconnue intitulée « STABILIS », qui fournit un guide clair et convivial sur la stabilité des médicaments injectables, en collectant toutes les résultats des études validées et publiées internationalement, Voici ci-dessous un tableau résumant les résultats de huit études réalisées sur une solution de BTZ (2.5mg/ml) / (1mg/ml) [116]

Tableau 19 : résumant, la durée de stabilité d'une solution de Bortézomib, (1mg/l) / (2.5mg/l) dans son conditionnement primaire ou dans une seringue, dans différents conditions de conservation

					
---	---	---	---	---	---

		1 mg/ml	28°C		 8
		1 mg/ml	4°C		 42
		2,5 mg/ml	2-8°C		 21
		2,5 mg/ml	2-8°C		 28
		2,5 mg/ml	23°C		 21
		2.5 mg/ml	2-8°C		 30
		1 mg/ml	2-6°C		 10
		1 mg/ml	2-8°C		 35

Interprétation des signes utilisés dans le tableau :

















 Contenant	 Molécule
 Concentration	 Température
 Conservation	 Heure
 Biosimilaire	 Données conflictuelles
 Bibliographie	 Verre
 Chlorure de sodium 0,9%	 A l'abri de la lumière
 Jour	 Lumière
 Heure	 Non précisée

Figure 69 :Interprétation des signes utilisés dans le tableau

Toutes les données sur lesquelles nous nous sommes basées s'avèrent suffisantes pour répondre à la question suivante :

Est-ce que réellement ce médicament est à jeter huit heures après sa reconstitution comme l'a indiqué le fabricant ??

La réponse :

- la solution de Bortézomib (2.5mg/ml) reste stable pendant une période allant jusqu'aux 21 jours ou plus après sa reconstitution, conservée à une température comprise entre (2°C-23°C).
- La solution de Bortézomib (1mg/ml) reste stable pendant une période allant jusqu'au 42 jour après sa reconstitution, conservée à une température comprise (2°C -23°).

Les conclusions tirées du tableau :

- Il permet de Confirmer les résultats obtenus dans les études mentionnées précédemment.
- Le Bortezomib peut subir une photolyse, seulement s'il est exposé à une intensité lumineuse importante pendant une longue durée.
- La seringue en polypropylène et en polycarbonate n'influence pas sur la stabilité de la solution.
- Les différents résultats mentionnés montrent que le produit est stable jusqu'au jour X après sa reconstitution, et non qu'il soit forcément instable au-delà de cette durée (jour X) , la toute première étude faite **en 2005 par André Pascal** a montré que le BTZ (1mg/ml) reconstitué peut rester stable 5j après sa reconstitution, 3ans après une autre étude faite **en 2008 au sunnybrook Health center de Toronto** a montré que le BTZ (1mg/ml) peut rester stable 42 j après sa reconstitution .
- La concentration du Bortezomib a une certaine influence sur la stabilité de la solution médicamenteuse, puisque dans les mêmes conditions de conservation, la solution dosée à 1 mg/L a une durée de stabilité plus longue que la solution dosée à 25 mg/L parce que plus le volume du solvant utilisé pour la reconstitution est grand plus la concentration du BTZ diminue et plus les différents types d'interactions (BTZ/O₂, BTZ/verre, BTZ / rayons UV ex..) diminuent.

Conclusion :

Les études mentionnées précédemment ont bien démontré que l'information concernant la durée d'utilisation du Bortézomib (après sa reconstitution) indiquée par le laboratoire fabricant est non probante et nécessite d'être réétudiée.

Les résultats de cette étude, qui ont prouvé la stabilité du Bortézomib jusqu'aux 21ème jours après sa reconstitution, nous poussent à se demander :

Est-ce que la mention de ce genre d'information non probante, cache un but purement commercial visant à augmenter les ventes ? Où ceci est dû à l'absence des recherches approfondies concernant la stabilité des flacons entamés ?

Nous allons traiter dans le chapitre suivant l'impact économique de ce genre d'information erroné, ainsi que de certains phénomènes chimiques, sur l'augmentation des dépenses des établissements hospitaliers.

**CHAPITRE VII : ETUDE
PHARMACOÉCONOMIQUE CAS DU
BORTEZOMIB**

L'évaluation médico-économique est un des outils d'aide qui constitue depuis peu un des critères de jugement des stratégies médicales permettant de lever les contraintes financières ,en s'appuyant sur un principe général de comparaison des coûts et à leurs conséquences , en cancérologie notamment et ceci par une intégration de la notion du coût global qui prend en compte les coûts d'acquisition et de perte des produits, ainsi que les coûts liés aux différentes étapes du cycle de préparation de l'anticancéreux.

Ce chapitre a pour objectif d'évaluer l'impact économique de la perte des reliquats de flacons d'anticancéreux délivrés en dose par unité de surface corporelle ,notre étude s'est déroulé au service d'hématologie du CHU Frantz fanon toujours et a concerné Bortézomib, ce dernier est classé parmi les anticancéreux onéreux coutant en moyenne pour un patient de 70 kg /1,70 mètre environ cinq millions de centimes par dose , ces chiffres ont un poids assez lourd sur les dépenses des établissements hospitaliers algériens , c'est la raison pour laquelle nous avons voulu connaître la situation économique engendrée par l'absence d'une bonne gestion des reliquats du Bortézomib ,dans le but de minimiser les pratiques qui impactent sur le budget et de trouver des solutions permettant à la fois de faire des économies et d'éviter les risques d'erreur pouvant influencer sur la stabilité de notre produit .

Méthodologie de travail :

La méthodologie de notre étude a consisté à travailler en étroite collaboration avec le personnel paramédical (infirmiers) au cours de la préparation et l'administration du Bortézomib et cela chaque lundi et jeudi de 8h30 jusqu'à 15h30.

Nous étions dans une petite salle de 15 mètre carré, où notre circulation était quasiment impossible étant donné que la préparation du Bortézomib se fait dans la même salle ou s'effectue son administration, et l'administration de différents autres antinéoplasiques, ainsi que les perfusions et les prélèvements. La préparation se fait sur un bureau en même temps que d'autres médicaments tels que les antibiotiques ou les corticoïdes, effectuée par une infirmière qui est remplacée de temps à un autre par d'autres infirmiers pendant la période du déjeuner, ou si elle est appelée à d'autres tâches d'urgence (préparation des malades pour une chimiothérapie ou une perfusion).

Nous disposons pour cette étude d'un petit carnet , un appareil photo , une balance, une seringue de 1ml , des flacons de Bortézomib ouverts et non ouverts , et le registre des patients pour effectuer notre travail qui consistait à interroger les personnels préparateurs, observer la méthodologie de travail, les conditions dans lesquels le produit est conservé et manipulé, calculer le nombre de flacons consommés, noter les causes et les erreurs conduisant à une perte

de la solution médicamenteuse, quantifier ces pertes, évaluer les besoins organisationnels, en matériels et en instruments permettant une meilleure manipulation et organisation.

VI.4 Evaluation du coût de la consommation :

Un nombre assez important de patients atteint du myélome multiple se présentent chaque lundi et jeudi au service d'hématologie pour une administration sous cutané du Bortézomib.

Nous allons détailler dans le tableau (2) le nombre de patients, de flacons consommés ainsi qu'à leur coût pendant tous les lundis et jeudis des mois de mars et d'avril 2021 en se basant sur les prix mentionnés dans le tableau (1).

Tableau 20: Coût d'acquisition d'un flacon du Bortézomib

Bortezomib					
Avant reconstitution			Après reconstitution		
Taille du flacon	Coût du flacon	Coût /mg	Taille du flacon	Coût du flacon	Coût /ml
10ml	87331.5 DA	24951.857 1Da	10ml	87331.5D A	62379.6 429DA

Calcul du Coût/ml= $87331.5/1.4=62379.6429DA$

VI.4.1 Etude par mois :

Tableau 21: La consommation et le coût des flacons de Bortezomib pendant le mois de Mars et Avril 2021

Mois de Mars				
jour	Nombre de Patients	La dose totale Consommée (ml)	Nombre des flacons consommés	Coût des flacons (DA)
1	39	33.33	23.7	2069756.55
2	33	28.93	20.66	1804268.79
3	32	29.8	21.28	1858414.32
4	29	25.17	17.97	1569347.05
5	28	25.14	17.9	1563233.85

6	22	18.97	13.5	1178975.25
7	43	40.62	29.01	2533861.09
8	31	27.99	19.99	1745756.685
Total	257	229.95	164.01	14323613.59
Moyenne/J	32	28.74	20.5	1790451.698
Mois d'Avril				
1	46	40.81	29.15	2545713.22
2	38	32.88	23.4	2043557.10
3	28	23.78	16.98	1482888.87
4	35	35.4	25.33	2212106.89
5	29	24.97	17.83	1557120.64
6	31	26.75	19.1	1668655.44
7	19	18.06	12.9	1126576.35
8	41	38.84	27.7	2419082.55
Total	267	241.49	172.39	15055701.06
Moyenne /j	33	30.1	21.5	1881962.633

Nous remarquons que l'établissement dépense plus de 180 millions de centimes par jour pour subvenir aux besoins d'environ 33 patients. Nous tenons à mentionner qu'un flacon contenant 1.4ml de Bortézomib est partagé entre deux à trois patients au maximum avec la présence d'éventuels restes.

La dose administrée est en fonction de la surface corporelle du malade, une dose minimale de 0.6ml coûte 37427.7 DA , et la dose maximale de 1.04ml coûte 64874.82862 DA , donc l'établissement dépense entre environ 4 millions à 6 millions de centimes / patient / jour . C'est une somme assez élevée par rapport au volume administré et par rapport aux nombres de patients bénéficiaires.

VI.4.2 Estimation annuelle :

Nous allons nous baser sur les données du tableau précédant pour faire une extrapolation et ainsi avoir une estimation sur la consommation et le coût annuel des flacons du Bortézomib.

Tableau 22: La consommation et le coût des flacons de Bortézomib annuels estimés

	Nombre moyens de patients	La dose totale moyenne consommée (ml)	Le nombre de flacons moyens consommés	Le Coût moyen des Flacon consommés (DA)
Valeurs observées (pendant deux mois)	262	235.7	168.2	14756438.3
Valeurs annuelles estimées	3144	2828.64	2018.4	177077259.6

Nous remarquons que l'établissement hospitalier dépense plus de dix-sept milliards (17) de centimes par an pour subvenir au besoin annuels d'environ 3144 patients pour cette molécule.

C'est un budget important qui peut affecter énormément l'économie du système hospitalier, d'où la nécessité d'une manipulation rigoureuse, et d'une mise en place d'un système de gestion des reliquats basé sur la connaissance préalable des conditions de stabilité du Bortézomib.

VI.5 Evaluation du déficit budgétaire :

VI.5.1 Perte dû au rejet du reliquat à la fin de la journée :

À la fin de chaque journée une quantité significative de 0.6 ml est jetée. Ceci est dû à la conviction que le Bortézomib est stable huit (08) heures seulement à partir de sa reconstitution (voir figure 73), ce qui est contredit par plusieurs recherches que nous allons citer ultérieurement.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après sa préparation. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Toutefois, la solution reconstituée est stable pendant 8 heures à 25°C, en étant conservée dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue, avec une durée de conservation totale du médicament reconstitué ne dépassant pas 8 heures avant administration.

VELCADE est à usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Figure 70: Condition de conservation, notice du Bortezomib

Tableau 23: Les pertes dû au rejet des reliquats

Les pertes	Quantité jetée huit heures après la reconstitution (ml)	Coût (DA)
Pertes journalières	0.6	37427.78
Pertes par semaine	1.2	74855.5
Pertes mensuelles	4.8	299422.27

Environ quatre millions (4) de centimes de déficit sont causés par la jette d'environ 0.6 ml de solution médicamenteuse en une seule journée et ceci est dû à la durée de stabilité après reconstitution erronée (huit heures) mentionnée dans la notice du médicaments et suivi par le personnel chargé de la préparation et de l'administration.

La perte mensuelle de 4.8 ml du médicament est l'équivalent de 3.4 flacons ce qui veut dire que quatre (4) flacons en plus sont ajoutés au lot de flacons mensuels pour couvrir les pertes dû à la jette.

VI.5.2 Perte dû au phénomène d'adsorption :

Le phénomène d'adsorption observé entre Bortézomib et son conditionnement est la deuxième cause de perte (0.02ml par flacon), les gouttes qui collent sur la paroi interne d'un flacon peuvent paraître banales, mais elles ont un effet cumulatif économique étonnant (figure74)



Figure 71 : Gouttes collées sur la paroi interne du flacon

Dans le chapitre précédent, nous avons expliqué le mécanisme réactionnel de cette adsorption entre la solution médicamenteuse et le verre, en effet la goutte du Bortezomib reste collée même si le flacon est incliné (Figure75)

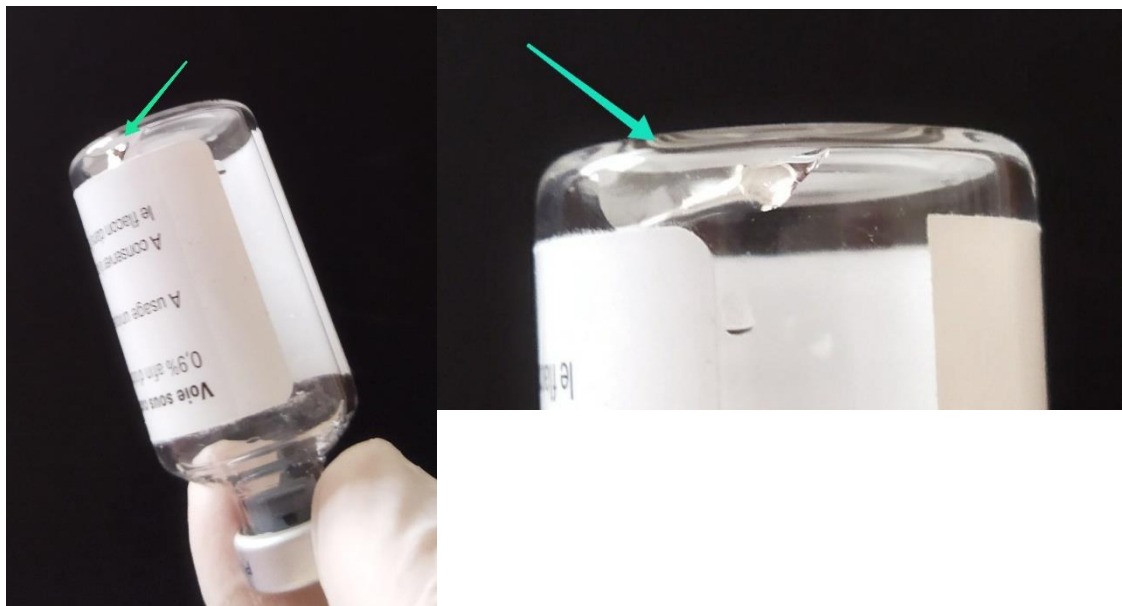


Figure 72: Goutte de 0.02 ml collée au fond du flacon renversé

Nous avons constaté aussi que le volume du flacon de (10 ml), ne correspond ni au volume de la solution (3.5 ml) destiné à l'administration IV, occupant 35% du volume totale du flacon, ni au volume de la solution (1.4ml) destiné à l'administration SC, occupant 14% du volume totale seulement (Figure76) , donc le rapport (Volume du flacon / volume de la solution) est assez grand , permettant ainsi l'augmentation de la quantité adsorbé .

Ceci nous permet de conclure que, plus le contenant n'est grand par rapport au contenu, plus la surface de contact du verre avec la solution médicamenteuse est grande, et par conséquent le phénomène d'adsorption devient important.



Figure 73 : Solution de Bortézomib (1.4ml) occupant plus 1/10 du flacon

(La flèche indique le niveau de remplissage de la solution par rapport au flacon)

Nous avons remarqué aussi une autre cause de perte, lié au bouchon en caoutchouc, qui emprisonne les gouttes ce qui les rendent difficile à être aspirées (Figure77)



Figure 74: Flacon Bortezomib renversé avec une goutte piégée entre les parois du bouchon

Tableau 24: les pertes dû au phénomène d'adsorption.

Les pertes	Quantité adsorbée sur la paroi interne du flacon (ml)	Coût (DA)
Pertes journalières	0.42	26199.45

Pertes par semaine	0.84	52398.9
Pertes mensuelles	3.36	209595.6

Presque trois (3) millions de centimes par jour et plus de vingt (20) millions de centimes du budget mensuel consacré à l'achat des flacons est perdu à cause des gouttes adsorbées sur la paroi interne du flacon.

La perte mensuelle de 3.36ml par mois est l'équivalent de 2.4 flacons, ce qui veut dire qu'environ trois (3) flacons sont ajoutés au lot du flacon mensuel pour couvrir ces pertes fixées à l'intérieur du flacon.

VI.5.3 Pertes dû à la désorganisation et au manque du matériel :

Pendant la séance d'administration, les flacons entamés sont mélangés avec les flacons vides, ce qui induit à la confusion et par conséquent l'ouverture d'un nouveau flacon, particulièrement lors de la rotation du personnel. Cet incident à prévalence journalière entraîne un gâchis d'environ 0,2 ml.

Une autre perte d'environ 0.01ml, est observé lors de la libération des bulles d'air présentes dans la seringue de type luer lock remplie, cette perte est causée par l'aiguille (figure78)



Figure 75: Aiguille à insuline utilisée pour l'injection de Bortezomib

Tableau 25: les pertes dû au manque d'organisation et de matériels.

Les pertes	Quantité jetée par manque d'organisation (ml)	Coût (DA)
Pertes journalières	0.2	12475.92
Pertes par semaine	0.4	24951.85
Pertes mensuelles	1.6	99807.42

Le troisième déficit budgétaire est de plus d'un million de centime par jour, environ dix millions de centimes par mois.

La perte mensuelle de 1.6 ml est l'équivalent de 1.1 flacon, un autre flacon est ainsi ajouté au lot des flacons pour couvrir ces pertes dû au manque d'organisation.

VI.6 Evaluation du déficit budgétaire annuel estimé :

Tableau 26: Les pertes annuelles estimées et leur coût

Types de perte	Quantité annuelle estimée des pertes (ml)	Pourcentage des pertes (%)	Coût annuel estimé des pertes (DA)	Pourcentage du Coût des pertes (%)
Perte dû à la durée de stabilité courte du médicament après sa reconstitution	57.6	49.18	3593067.24	49.18
Perte dû à l'adsorption	40.32	34.43	2515147.2	34.42
Perte dû à la désorganisation et au manque de matériels	19.2	16.36	1197689.04	16.36
Total	117.12	100	7305903.48	100

Nous remarquons que 117.7ml de solution médicamenteuse est perdue par an, c'est l'équivalent de Quatre-vingt-quatre (84) flacons, soit plus de sept cent millions de centime du

budget destiné à l'achat des lots de flacons annuels qui pourrait couvrir jusqu'à deux-cent-dix (210) patients.

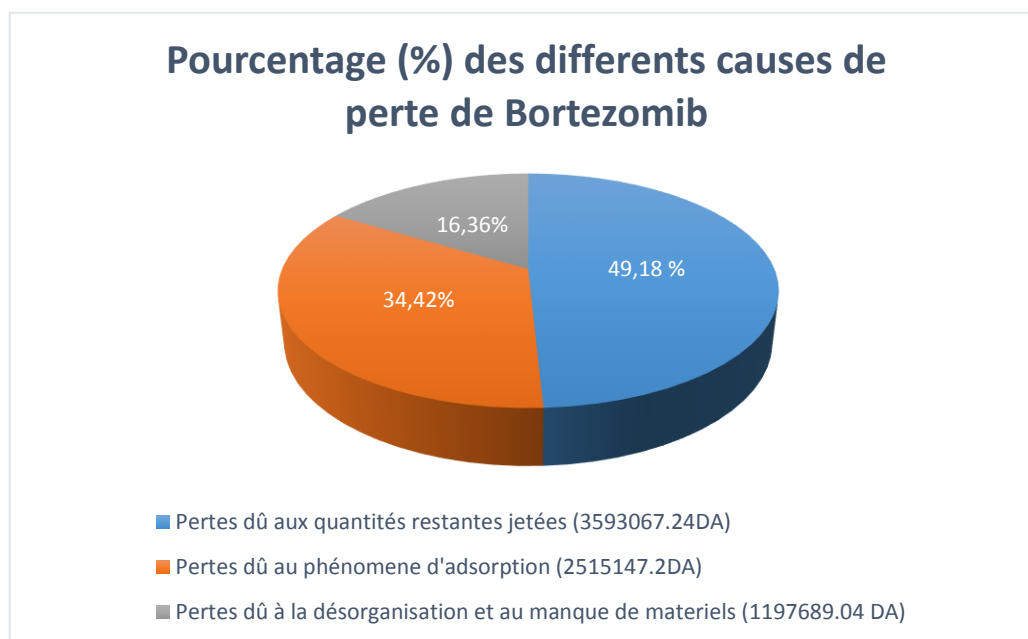


Figure 76 : Pourcentage (%) des différents causes de perte de Bortezomib

A l'aide du tableau et du graphique circulaire nous confirmons que :

- La cause majoritaire des pertes : est dû à la jette des restes qui dépassent les huit heures après la reconstitution, soit 49.18% de la totalité perte et provoque un déficit budgétaire allant jusqu'à trois cent soixante millions de centimes (360).
- En deuxième lieu : les pertes dû au phénomène d'adsorption couvrant 34.42% de la totalité des pertes avec un déficit budgétaire pouvant atteindre les deux cent cinquante millions (250) de centimes.
- En troisième lieu : la perte due à la désorganisation au sein de la salle d'administration et au manque de matériels, soit 16.36% de la totalité des pertes et un déficit budgétaire de cent vingt millions (120) de centimes.

Tableau 27: Pourcentage des coûts annuels estimés de la consommation et des pertes

Le coût annuel estimé (DA)		Pourcentage (%)
De la consommation	169771356.1	95.87
Des pertes	7305903.48	4.12

Total	177077259.6	100
--------------	--------------------	------------

La perte annuelle estimée représente 4.12 % de la quantité totale destinée à la consommation, provoquant un déficit budgétaire de plus de sept cents millions (700) de centimes.

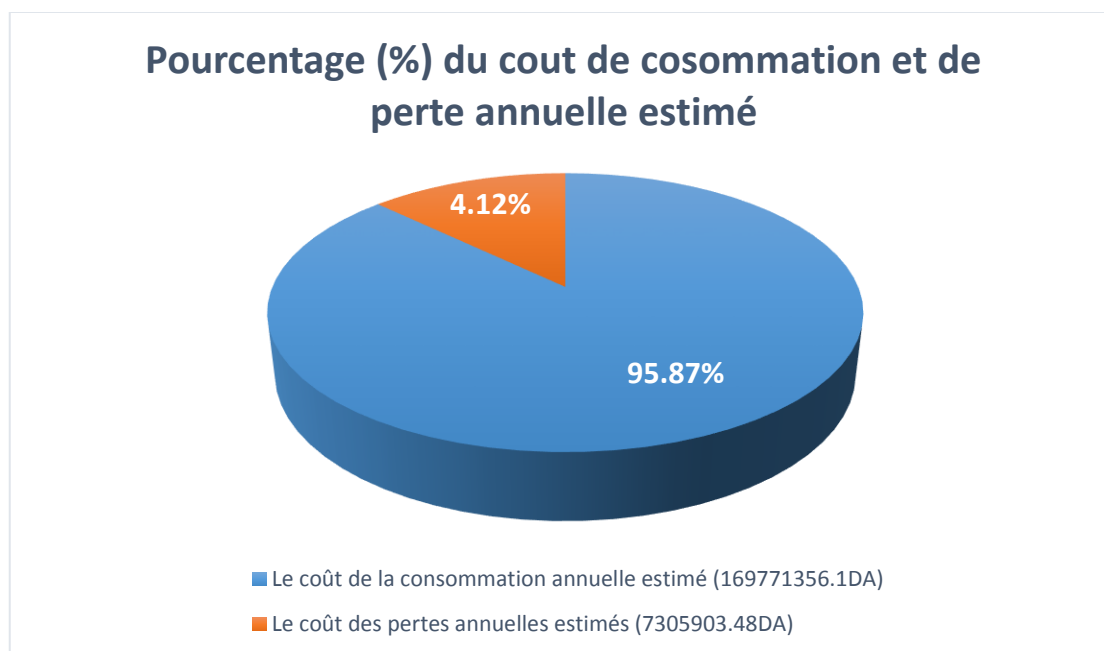


Figure 77 : Pourcentage (%) du cout de consommation et de perte annuelle estimé

7305903.48 million de centimes de déficit budgétaire par an , une somme qui représente probablement plusieurs milliards de centimes par an en comptant le coût de perte annuelle des différentes molécules antinéoplasiques onéreuses dans tous les centres anti cancer de l'Algérie, ceci peut causer de sérieux problèmes financiers ,particulièrement pour un pays comme le nôtre qui assure la gratuité des soins depuis 1974 et met en œuvre tous les moyens de diagnostic, de traitement et d'hospitalisation des malades dans l'ensemble des structures publiques de santé gratuitement, et dont les recettes en devises fortes ne proviennent pour l'essentiel que des hydrocarbures qui ne sont pas éternelles et encore moins extensibles ce qui fait que chaque million de centime d'économie représente un gain important pour la caisse hospitalière, c'est pour cette raison que la mise d'un système de gestion des reliquats s'avère indispensable principalement pour nos établissements de santé étatiques qui dépensent des milliards sans recevoir de bénéfice en retour.

VI.7 Les solutions proposées pour la minimisation des pertes :

Après avoir bien analysé les causes de perte, nous avons essayé de proposer des solutions facilement applicables sur le plan pratique, très rentables sur le plan économique, et surtout permettant une meilleure stabilité du produit.

VI.7.1 Solutions destinées à l'hôpital :

VI.7.1.1 Prolongation de la durée de stabilité des reliquats du Bortézomib et création d'une banque stérile :

D'après les résultats de recherche sur lesquelles nous avons basé notre étude, **la prolongation de la durée de stabilité des reliquats du Bortezomib est possible**, en effet comme nous l'avons mentionné dans le chapitre précédent, une première étude a été menée **en 2005 à l'université de Lausanne sur le Bortézomib (1mg/L) à administration intraveineuse** a abouti à la conclusion que la conservation du Bortezomib au réfrigérateur à l'abri de la lumière, dans son flacon ou dans une seringue reste chimiquement stable 5 jours après sa reconstitution, neuf ans après **en 2014, une autre étude canadienne à l'université de Toronto** a été réalisée et a eu comme résultat de prolonger la stabilité du Bortezomib à administration IV jusqu'à 42 jours et celui à administration SC jusqu'à 21 jours.

L'application des résultats de ces études nécessite des conditions de conservation optimales dans le froid (4°C à 23°C, à l'abri de la lumière) nécessitant au moins un réfrigérateur qualifié en cas de déficit budgétaire, toutefois la banque stérile reste le meilleur choix.

Une banque stérile (chambre froide) est un endroit spécial pour la collecte des restes des anticancéreux, elle permettrait la conservation des reliquats du Bortezomib ainsi que d'autres anticancéreux utilisés dans le service d'hématologie.

La gestion de cette banque doit être contrôlée par le pharmacien hospitalier, comme ci-dessous :

1- Chaque reliquat généré est numéroté (n° d'ordonnancier, n° de la préparation qui a généré ce reliquat)

2- Noter sur une étiquette par un logiciel spécialisé toutes ces informations :

- Numéro du reliquat (n° de l'ordonnancier, n° de la préparation)
- La spécialité du médicament.
- La date de la reconstitution du produit.
- La date limite d'utilisation après sa reconstitution.
- La date de péremption du produit.

3- Les reliquats doivent être organisés sur les étagères comme suit : les nouveaux reliquats placés au fond, en dernier, et les plus anciens en premier lieu (le premier reconstitué, le premier sorti)

4- Les reliquats de spécialité différente sont mis séparément dans des étagères différentes (l'étagère doit être étiquetée par le nom et la spécialité du médicament) afin d'éviter toute confusion entre les flacons qui se ressemblent.

5- Les reliquats conservés doivent être utilisés avant l'ouverture d'un nouveau flacon de l'anticancéreux concerné.

VI.7.1.2 Utilisation d'un perforateur spike :

Ce dispositif remplace l'aiguille de la seringue qui entraîne une certaine perte lors de la libération de l'air. Cette perte est totalement épargnée avec ce Spike (figure 81) ce dernier permet une perforation aisée de tous les bouchons de flacons [117], une aspiration facile même en position verticale qui évite le blocage des gouttes du médicament entre les parois du bouchon particulièrement dans le cas des flacons du Bortézomib et enfin il garantit une filtration fiable des aérosols toxique au cours de la préparation protégeant ainsi le manipulateur .

Il convient de noter que le coût de la perte d'une goutte de 0.01 ml lors de la libération des bulles d'air par l'aiguille est de (623.7Da), est supérieur au prix du spike (250DA).



Figure 78: perforateur spike avec filtre.

C'est ce qui a été prouvé par **une étude faite en 2020 à l'institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, St Etienne en France** [118] elle avait pour objectif l'évaluation comparative de la consommation de Bortézomib en fonction du dispositif de prélèvement utilisé lors de la reconstitution (figure 82), les résultats ont montré la supériorité des spikes ,une perte de matière

de 18.05% contre 17.45% pour les aiguilles ,et 42,34% de cette perte était due au volume mort. L'utilisation de ce type de dispositif permet d'économiser 1300 euro en moyenne par an.



Figure 79: Dispositif de prélèvement Spike et aiguille 40mm

VI.7.1.3 Utilisation d'un support pour flacons :

Les supports (figure83) facilitent l'organisation des flacons entamés particulièrement pendant les journées chargées, ce qui permet d'éviter toute confusion entre un flacon vide à jeter, et un autre entamé contenant toujours une quantité du produit.



Figure 80: Modèles de support pour flacons.

VI.7.1.4 Gestion du flux des patients :

C'est une méthode qui nécessite une implication de plusieurs acteurs (médecins prescripteurs, infirmiers, pharmaciens) elle consiste à planifier les administrations de chimiothérapie de sorte que les patients se présentent dans une fenêtre de temps compatible avec la durée de stabilité des molécules. Ainsi, pour des molécules ayant une stabilité de 24h, les patients se présenteraient dans la même journée afin que le reliquat généré lors d'une

préparation pour un patient puisse être utilisé pour la préparation de l'injection du patient suivant.

VI.7.1.5 L'arrondissement des doses :

Connu sous le nom de « dose rounding », il a pour but l'optimisation de l'usage des flacons des cytotoxiques en réduisant les pertes, son application autorise un pourcentage d'écart de $\pm 5\%$ entre la dose prescrite et la dose administrée au patient. [119]

VI.7.1.6 La Centralisation de la reconstitution des cytotoxiques :

C'est une nouvelle organisation, sous la responsabilité du pharmacien hospitalier, elle a pour but principal « **la sécurisation du circuit de la chimiothérapie** » en assurant les critères suivants :

Qualité et stérilité de la préparation cytotoxique, l'efficacité, sécurité du personnel et du patient ainsi que la garantie d'une économie non négligeable et ceci grâce à des points clefs citons : [120]

- La conception des zones à atmosphère contrôlée contenant un équipement qualifié comme une banque stérile, une haute à flux laminaire, isolateur ou un dispositif Phaseal si l'on ne dispose ni d'un PSB ni d'un isolateur, et toute autre mesure de protection.
- Un personnel qualifié et bien habillé, un habillage adapté disposant d'un faible taux d'émissions particulaires, confortable et permettant de couvrir toute la surface corporelle, régulièrement formé sur l'hygiène, les risques microbiologiques et les risques liés à l'exposition aux cytotoxiques. [121]

VI.7.2 Solutions destinées au laboratoire fabricant :

VI.7.2.1 Changement de conception des flacons :

VI.7.2.1.1 Un flacon de volume réduit ombré et des bouchons plus adaptés :

Nous avons conclu précédemment que le flacon est mal conçu, étant de volume très grand (10 ml) par rapport aux volumes des deux dilutions à administration IV (2.5ml), et SC (1.4 ml) qui est actuellement la voie d'administration la plus utilisée.

Donc il est nécessaire de confectionner des flacons de taille adéquate

- Un flacon de 3ml est largement suffisant pour une solution de 1,4 ml (SC), étant donné que 53.4% du volume restant est vide et permette ainsi une meilleure homogénéisation.

- Un autre flacon de 6ml conçu pour une solution de 3,5ml (IV).

Nous proposons aussi de changer la couleur du verre et d'utiliser le flacon ombré afin de protéger la solution contre les rayons UV.

Pour le couvercle nous proposons un bouchon plat en vis (figure84). Qui va permettre à la dernière goutte de descendre librement et sera ainsi facilement captée par l'aiguille ou le Spike.



Figure 81: un flacon ombré avec un bouchon à vis

VI.7.2.1.2 Traitement du verre par un film inerte non adsorbant

Afin de minimiser l'adsorption entre le Bortezomib et les parois du flacon nous proposons de traiter le verre par une matière de charge négative et de tension superficielle plus basse que celle de la solution. [122]

Le revêtement peut se faire par une salinisation du verre, par greffage de la silice avec diméthylchlorosilane [123]

VI.7.3 Solution destiné aux patients alités :

VI.7.3.1 Utilisation d'isolateurs thermiques :

Les patients alités qui sont dans un état assez avancé de la maladie ne peuvent pas se déplacer particulièrement ceux habitants en dehors de la Wilaya de Blida (Ain defla , Djelfa , Laghouat , Médéa ex..) , nous avons remarqué que leur dose du Bortezomib est transporté dans une seringue type luer lock transparente , le médicament sera ainsi en risque de dégradation par les rayons UV et les changements de température particulièrement en été .

Nous proposons une solution pas chère et efficace : un sac isotherme, (figure85) habituellement utilisé pour l'insuline portable, fabriqué à partir de tissu oxford de haute qualité résistant à l'usure, la doublure est faite de papier d'aluminium isolant contenant à l'intérieur un

sachet [124] D'autres solutions sont possibles de gel eutectique qui maintient la seringue au frais pendant 8 heures. mais le sac isotherme reste le moins cher.



Figure 82 : Un sac isotherme

Toutes ces solutions proposées entrent dans un contexte de gestion des reliquats. Une gestion optimisée permet la limitation de la croissance des dépenses hospitalières.

VI.7.4 Solution destinée à l'industrie pharmaceutique :

- Conception d'usines ou d'unités destinées à la fabrication des anticancéreux, au moins les plus onéreux.

VI.8 Coût d'acquisition du matériel :

Tableau 28: Rôle et coût d'acquisition du matériel nécessaire pour une bonne gestion des reliquats

Matériels de manipulation	Rôle	Coût unitaire
Poste de sécurité microbiologique (0.9m)	-Assurer la protection du produit contre la contamination extérieure (air , microorganisme....) -Assurer la protection de l'utilisateur et de l'environnement contre les dangers liés aux aérosols libérés.	960000 DA
Perforateur (spike) avec filtre	-Permet une perforation aisée de tous les bouchons de flacons de médicaments - Garantit une filtration fiable des aérosols toxiques au cours de la préparation	250 DA
Dispositif PhaSeal	-Permet l'administration en circuit fermé (empêche les fuites) -Empêche le passage de contaminants extérieurs dans la solution medicamenteuse. -Peut être utilisé en cas de déficit budgétaire à la place d'un poste de sécurité biologique.	400 DA
Matériels de conservations	Rôle	Coût
Sac isotherme	-Assurer une bonne conservation du médicament tout au long du trajet	250 DA
Petit réfrigérateur	-Assurer une bonne conservation des reliquats pendant la journée	10000 DA
Instrument pour une meilleure organisation	Rôle	Coût
Support pour flacons	-Assurer une bonne organisation des flacons contenant des restes.	100 DA

Paillasse de laboratoire mobile	- Plus pratique - Facilite le nettoyage	50000 DA
Total :		1021000 DA

En dehors du coût de la réalisation d'une centralisation de la pharmacie hospitalière, cent millions de centimes est le coût d'acquisition de tout le matériel nécessaire pour minimiser les pertes, protéger la préparation et le manipulateur.

Le coût d'acquisition de ces équipements représente 13.97% du coût des pertes annuelles estimés. Le déboursement de cent millions de centimes permettra ainsi d'économiser environ cinq-cents (500) millions de centimes par an, et 5000 millions de centimes par dix ans, puisque donné que cet achat ne se fait ni mensuellement, ni annuellement, mais plutôt une fois par plusieurs années, sauf pour les petits instruments comme les Spikes, et les supports de flacons.

En cas de déficit budgétaire, nous avons proposé un dispositif de préparation Phaseal en remplacement du poste de sécurité biologique, qui n'est pas cher mais assurera la protection du médicament ainsi que du manipulateur, le coût d'acquisition du matériel serait donc six (6) millions de centimes. Cependant le PSB reste le meilleur choix malgré son prix.

VI.9 Rentabilité du Bortézomib après la mise en place d'un plan de gestion des reliquats :

Nous avons montré précédemment la nécessité d'enclencher un plan de gestion des reliquats en vue de lever les contraintes financières générées. Le but de l'étude est de chiffrer la part d'économie induite par cette gestion et d'identifier les facteurs ayant une influence prédominante sur cette épargne.

Tableau 29: Rentabilité estimée du Bortézomib par les solutions proposées

Les solutions proposées	Quantité des pertes estimées écartées (ml)	Pourcentage des pertes écartées (%)	Gain économique annuel estimé (DA)
Allongement de la durée de stabilité des reliquats à 21 jours	57.6	49.18	3593067.24

Réduction du volume du flacon /Revêtement de la paroi interne du flacon	40.32	34.43	2515147.2
Organisation et disponibilité du matériel	19.2	16.39	1197689.04
Total :	117.12	100	7305903.48

Nous nous apercevons que :

- L'application des solutions destinées aux responsables d'hôpital seulement : apporte une épargne du Bortézomib estimée à 65.57% équivalent de cinquante-cinq (55) flacons et dégage un gain économique dans les environs de quatre cent quatre-vingts (480) millions de centimes
- L'application des solutions destinées aux fabricant seulement : apporte une épargne du médicament estimée à 34.43% équivalent de vingt-neuf (29) flacons et dégage un gain économique d'environ deux-cent-cinquante (250) millions de centimes.
- L'application des trois solutions en parallèle : apporte une épargne globale du médicament estimée à presque 100% équivalent de quatre-vingt-quatre (84) flacons et dégage un gain économique d'environ sept cent trente (730) millions de centimes

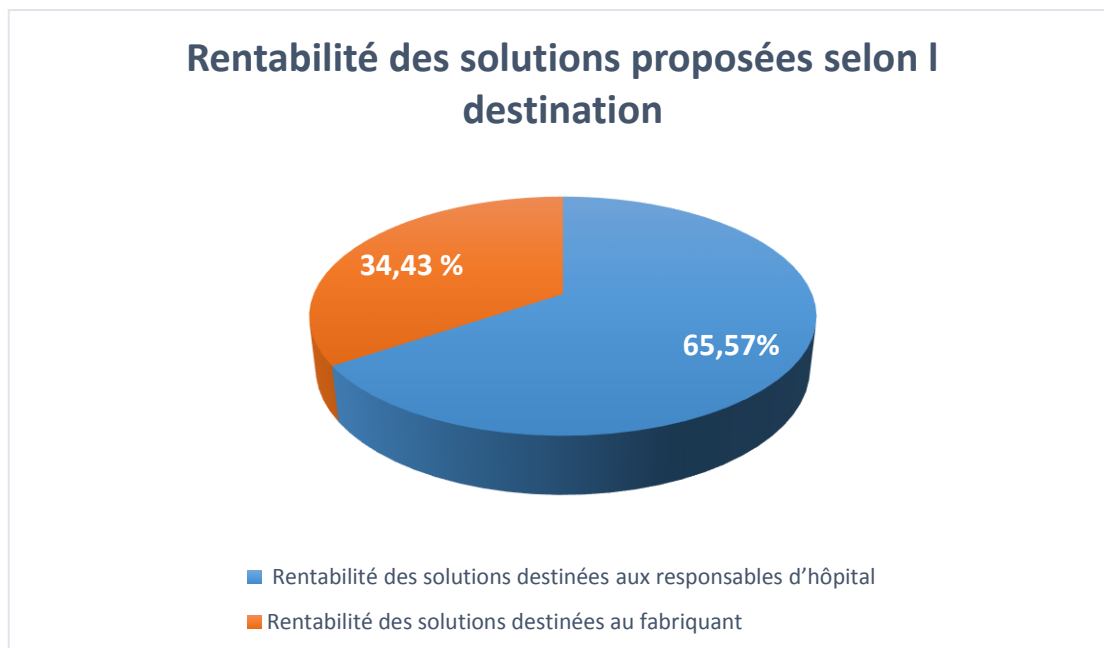


Figure 83: Rentabilité des solutions proposées selon leurs destinations

Nous déduisons que le pourcentage majeur de la rentabilité et du gain économique est apporté par les solutions à application hospitalière donc à une bonne gestion des reliquats qui s'avère indispensable et aisément applicable particulièrement l'allongement de la durée de stabilité à 21 jours qui nécessite simplement des conditions optimales de conservation, ce qui entraîne une minimisation de 49.18% de pertes.

Bien que les solutions industrielles liés au phénomène d'adsorption ne sont pas aussi aisément applicables, elles permettent quand même d'écarter un pourcentage de perte non négligeable de 34.43%. Pour cette raison, il est indispensable de mettre l'accent sur le fait que cette étude de rentabilité et d'optimisation des reliquats s'inscrit dans une double démarche de développement durable et de maîtrise des dépenses de santé à laquelle les industriels du médicament doivent pleinement s'associer pour une meilleure prise en charge du patient.

Nous concluons que le Bortezomib s'ajoute à la liste des huit anticancéreux les plus rentables en l'occurrence (l'azacitidine, le rituximab, le trastuzumab, le bevacizumab, le docetaxel, la doxorubicine), qui contribuent tous à plus de 90% des économies générées. [125] [113].

Conclusion :

A l'issue de nos années d'étude en pharmacie, le résultat de notre parcours haletant a abouti à la réalisation de ce mémoire qui avait pour ambition d'attirer l'attention sur l'importance des études de stabilité des médicaments multi-doses après ouverture particulièrement les médicaments anticancéreux qui sont très chers, lourds et budgétisent des milliards de centimes à l'état. Une grande partie de ce budget est gaspillée chaque jour sous forme de reliquats d'anticancéreux.

Une problématique pesante retient les esprits sur la durée de stabilité réelle d'une préparation médicamenteuse entamée, son intérêt d'un point de vue économique, ainsi que l'intérêt de la gestion des reliquats dans la minimisation du gaspillage des solutions anticancéreuses onéreuses. Des réponses ont pu être apportées à cette problématique majeure qui consistait principalement à déterminer comment gérer le produit anticancéreux en l'occurrence le Bortezomib afin de réduire les dépenses qui découlent des reliquats.

La rédaction de ce mémoire se relate dans un premier temps, sur toutes les ramifications de la stabilité des médicaments officinaux et hospitaliers ainsi que les arguments scientifiques réels qui renforcent l'inclusion inévitable de l'étude de stabilité après ouverture. Il était de ce fait important de mettre en exergue dans un deuxième temps, l'utilité de ce genre d'étude, à travers une préparation onéreuse tel que le Bortezomib.

Les différentes recherches que nous avons menées ont permis de conclure que le Bortezomib est un médicament sensible à plusieurs facteurs tels que l'Oxygène, les nucléophiles, la lumière, le changement de température et que le contrôle de ces paramètres pendant la conservation des reliquats permet une meilleure stabilité. En effet, il a été démontré que les reliquats dosés à (2.5mg/ml) peuvent rester stables plus de huit heures pendant une période allant jusqu'à 21 jours ou même plus dans les conditions optimales de conservation. Donc, les renseignements fournis par les laboratoires pharmaceutiques sont parfois insuffisants ou en inadéquation avec l'utilisation de ces médicaments en routine. Par conséquent, le test de stabilité d'un produit entamé est nécessaire pour contourner ces inadéquations.

L'objectif dans un troisième temps était l'analyse de fond des causes de perte en Bortezomib pour conclure enfin que la réalisation des études de stabilité sur les produits entamés ainsi que la mise d'un système de gestion des reliquats est indispensable pour la réalisation des économies et prévenir les ruptures du médicament.

De plus, notre étude statistique a montré que le coût des pertes annuelles est estimé à 7305903.48 DA. Cela est la conséquence de différentes causes dont les principales sont la jette des reliquats 8 heures après la reconstitution, phénomène d'adsorption et le manque de matériels. L'effet cumulatif de telles pertes de tous les types d'anticancéreux au niveau de tous les services d'oncologie atteindra des milliards de centimes ce qui pourrait entraîner des dommages financiers importants particulièrement pour un pays consommateur qui assure la gratuité des soins comme le nôtre et dont seul le patient subira les conséquences de ces déficits.

C'est en suivant cette optique et face au fait budgétivore du Bortezomib, notre quatrième objectif était d'endiguer les pertes en proposant quelques solutions comme :

- L'Application des résultats d'étude de prolongation de la stabilité à 21 jours.
- Acquérir le matériels nécessaires tels que (le dispositif Phaseal, le Spike, un réfrigérateur, support pour flacons ...).
- Le traitement des parois du flacon par un film inerte, et non adsorbant.
- La modification dans la conception du flacon (réduction de la taille, utilisation d'un bouchon plat, un verre ambré).
- Gestions du flux des patients, arrondissement des doses et la centralisation de la chimiothérapie.

Ce mémoire n'a pas de prétention de soulever seulement les défaillances sans véracité mais de contribuer en tant qu'outil motivant pour le pharmacien hospitalier afin d'enclencher dans son quotidien des recherches sur la stabilité des anticancéreux entamés en s'appuyant sur des bases méthodologiques scientifiques, rigoureuses et transposables sans risque à son application tels que le **Trissel Handbook on injectable drugs®**, le **King Guide to parenteral admixtures®** et **Stabilis** et pourquoi pas la mettre en œuvre.

Nous souhaitons que notre modeste travail soit considéré comme un outil pratique de recherche à la disposition des professionnels de santé pour donner suite à notre objectif. C'est face à des enjeux médico-socio-économiques et en temps de crise comme celle que nous vivons actuellement (pandémie de covid 19) que la recherche pharmaceutique en Algérie impose encore plus son utilité en apportant un gain économique, en garantissant l'excellence opérationnelle et en permettant l'accompagnement du personnel et du patient dans les services de cancérologie.

Références bibliographiques :

- [1] Scodellaro, Antoine. (2013). Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées.
- [2] Scodellaro, A. (2014). Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées
- [3] CHIKH, STABILITÉ DES MÉDICAMENTS, pharmacie galénique, Université Alger 1 benyoucef benkhadda .
- [4] Alloprof , Les facteurs qui influencent la vitesse de réaction : <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/chimie/les-facteurs-qui-influencent-la-vitesse-de-reacti-c1028> consulté le 25/06/2021
- [5] Jean Simon N'Ghorand Thodhekes Yao, Sawa André Philippe Kpaibe, Nicaise François Bony, Yves Niabith Soko, Michèle Ake, Etude de stabilité chimique de suspensions buvables à base d'amoxicilline, Institut National de Santé Publique (INSP), BP V 47 Abidjan, Côte d'Ivoire. 2 UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Felix Houphouët Boigny, BP V 34 Abidjan, Côte d'Ivoire : 2019 , p 9
- [6] Vidal, LES MÉDICAMENTS CRAIGNENT-ILS LA CHALEUR ?, LES FORMES PHARMACEUTIQUES SENSIBLES À LA CHALEUR, disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/medicaments-vague-chaueur/craindre-chaueur.html> ,consulté le 26/06/2021.
- [7] Dictionnaire Larousse , humidité , Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/humidit%C3%A9/40650>, Disponible sur :

- **[8]** Futura-sciences, Humidité de l'air, Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/planete/definitions/climatologie-humidite-air-14562/> Consulté le 26/06/2021

- **[9]** Hanna Instruments analytical instruments and services, L'Humidité dans la pommade antibiotique, Disponible sur : <https://hannamaroc.com/humidite-dans-la-pommade-antibiotique/> Consulté le 26/06/2021

- **[10]** Compagnie des sens, GUIDE COMPLET DE LA GLYCÉRINE VÉGÉTALE, Disponible sur : <https://www.compagnie-des-sens.fr/glycerine-vegetale/> Consulté le 26/06/2021

- **[11]** Lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air à l'intérieur des habitations: humidité et moisissures page 2 ,2009

- **[12]** Le Robert, Oxygène, Disponible sur : <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/oxygene> Consulté le 26/06/2021

- **[13]** BROSSARD. D, CHEDRU-LEGROS.V, CRAUSTE-MANCIET.S , FLEURY-SOUVERAIN.S, LAGARCE.F, ODOU.P, ROY.S, SADEGHIPOUR.F, SAUTOU.V , CHAPITRE 5: AUTRES ANALYSES EN FONCTION DES FORMES PHARMACEUTIQUES, Guide méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations, 1ere édition, Avril 2013, 74p.

- **[14]** Bernard CARTON, IODHYDRIQUE ACIDE, Encyclopædia Universalis Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/acide-iodhydrique/> Consulté le 26/06/2021

- **[15]** Slimani Sonia, Ayad Massinissa, ETUDE DE LA STABILITE PHYSIQUE D'UNE EMULSION A BASE D'HUILE DE SOJA, UNIVERSITE DE MOULOU MAMMERI DE TIZI-OUZOU, FACULTE DES SCIENCES ,DEPARTEMENT DE CHIMIE , 10/07 /2012,96p.

- [16] Ramdan Ouahes, Bernard Dévallez, CHIMIE CENERAL, le glossaire, 1989, 342p.
- [17] Wesolowski M., Rojek B., Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques, Journal of thermal analysis and calorimetry, pp. 1-9, 2013
- [18] Le Louette, A.-C., Boccadifuoco, G., Dufay-Wojcicki, A., Pradeau, D., & Dufay, S. (2016). Préformulation et étude de l'interaction spironolactone – stéarate de magnésium dans les gélules AP–HP. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 51(1), 84–85. doi:10.1016/j.phclin.2016.01.052
- [19] Treleano, A., Wolz, G., Brandsch, R., & Welle, F. (2009). Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. International Journal of Pharmaceutics, 369(1-2), 30–37
- [20] FUTURA SCIENCE, PH, Disponible sur :
<https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-ph-222/> Consulté le 26/06/2021
- [21] M. Le Duff, L. Augereau, L. Legrand, Chez les Isomères : Les Racontars des Permutations Chirales (chiral switches) BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILLANCE, 2004, 1p.
- [22] Cinétique de dissolution et biodisponibilité [Cristal Gemme] Disponible sur :
https://nte.mines-albi.fr/CristalGemme/co/uc_Biodisponibilite.html
- Consulté le 26/06/2021
- [23] Les Fondamentaux de la Cristallisation et de la Précipitation, IMT Mines Albi Mines, Saint-Étienne, MinesParisTech, version 2, mars 2018
- [24] Bouche, R. (1983). Le polymorphisme des médicaments et son approche technologique. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1(4), 453–457. doi:10.1016/0731-7085(83)80058-2
- [25] Yasmine RBAH thèse, les médicaments entamés étude dans les manèges de la ville de Salé ,2015, p.

- [26] Sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique et du Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée ,guide méthodologique des études de stabilité des préparations , édition Avril 2013
- [27] Rapport biomérieux , Alain SUCCA Centre de Relation Client Responsable Pôle Support Applications 24 Avril 2017
- [28] Patrick Herné, cour:La conservation des médicaments, Université de Liège,30p.
- [29] CAPP-INFO, Bulletin d'information du CAPP Unité de gérontopharmacologie clinique et la Pharmacie des HUG, en collaboration avec les Services de gériatrie et de Pharmacologie et toxicologie cliniques, 2008, 6p.
- [30] CIMACTIV, Ressources pédagogiques numériques interactives dans l'analyse chimique de milieux complexes, Disponible sur : <http://chimactiv.agroparistech.fr/fr> Conduité le 27/06/2021.
- [31] CHIMIAVTIV,Détermination de l'activité d'un antioxydant par le test DPPH°,Disponible sur : <http://chimactiv.agroparistech.fr/fr/aliments/antioxydant-dpph/theorie/2> Conduité le 27/06/2021.
- [32] Aurdans élia PERNIN, Action antioxydante et antimicrobienne de composés phénoliques des milieux modèles et des émulsions riches en lipides insaturés, université de Paris Saclay, 2018,181p.
- [33] Guillouty amandine , Plante médicinale et anti oxydant , université de Toulouse, 2016,
- [34] IDG/CF.MEDICAMENTS PHOTOSENSIBLES, Pharmacie des HUG.internet de la pharmacie , 2018
- [35] Akash, M. S. H., & Rehman, K. (Eds.). (2020). Drug Stability and Chemical Kinetics.
- [36] mohamed.R, les médicaments entamés étude dans les ménage de la ville des salé université , (2015), p 21.

- [37] Dao, H., Lakhani, P., Police, A., Kallakunta, V., Ajjarapu, S. S., Wu, K.-W., Narasimha Murthy, S. (2017). Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 60–78.
- [38] ANSM, Contamination microbienne de lots de Galactogil, Disponible sur : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Contamination-microbienne-de-lots-de-Galactogil> Conduité le [27/06/2021](#).
- [39] Dao, H., Lakhani, P., Police, A., Kallakunta, V., Ajjarapu, S. S., Wu, K.-W., ... Narasimha Murthy, S. (2017). Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 60–78.
- [40] ANSM, Thiomersal utilisé comme conservateur dans certains médicaments, Disponible sur : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Thiomersal-utilise-comme-conservateur-dans-certains-medicaments> Conduité le 27/06/2021.
- [41] Vaede, D., Baudouin, C., Warnet, J.-M., & Brignole-Baudouin, F. (2010). Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *Journal Français d’Ophtalmologie*, 33(7), 505–524
- [42] TOURE.D ,Ordre Des Pharmaciens, Médicaments: qualité et conservation (2014) , disponible sur :
 - http://cno.p.sante.gov.ml/index.php?option=com_content&view=article&id=331:medicaments-qualite-et-conservation&catid=66:epu&Itemid=69
 - Conduité le 27/06/2021.
- [43] J.Desmeules, date de péremption et stabilité des médicaments,(2003) , Genève
- [44] M. LE DUFF, I. NICOLLE, C. BEAUFILS,Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE , N° 80 NOV-DEC (1998), Comité de Rédaction Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES

- [45] Société de pneumologie de langue française , The Medical Letter On Drug and Therapeutics (Édition Française).Médicaments avec date de péremption dépassée : jamais dangereux, juste parfois inefficaces ? Vol. 37 N°1 (ML États-Unis N° 1483) ,8 janvier 2016 disponible sur :
 - <https://splf.fr/medicaments-avec-date-de-peremption-depassee/#:~:text=Les%20solutions%20et%20les%20suspensions,des%20quantit%C3%A9s%20significatives%20du%20m%C3%A9dicament> consulté 07/06/2021

- [46] Aller au site de la Bibliothèque municipale de Lyon, Guichet du Savoir, Dr.J.Desmeules , date de péremption et stabilité des médicaments, 2003, Genève

- [47] Conservation des médicaments liquides et semi liquide multi doses, bulletin d'information du capp N° 42 ,Décembre 2006, révisé en décembre 2008 , unité gérontologie clinique et la pharmacie de HUG

- [48] Noémie markoz, DUREE ET MODALITE DE CONSERVATION DE DIFFERENTS MEDICAMENTS APRES OUVERTURE, approbateur nicolas schaad , version 4.7 , Janvier 2021, Pharmacie inter hospitalière de la Cote

- [49] Annales Pharmaceutiques Françaises (2011) 69, 221—231 ORIGINAL ARTICLE Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus 11p

- [50] Damien FUSS Mise au point et étude de stabilité physico-chimique et microbiologique d'une forme orale liquide de nicardipine à visée pédiatrique 2016 Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière

- [51] pharmacopée européenne 7e édition (essais 2.2.1 ou 2.9.20)

- [52] DIRECTION DE L'INFORMATION LÉGALE ET ADMINISTRATIVE 26, RUE DESAIX-75727 PARIS CEDEX 15 Bonnes pratiques de fabrication. (n.d.).Fuss, D. (2016). Mise au point et étude de stabilité physico-chimique et microbiologique d'une forme orale liquide de nicardipine à visée pédiatrique To cite this version : HAL Id : dumas-01496131 Mise au point et étude de stabilité physico-chimique et microbiologique d. 152.

- [54] WHO, T. report. (2014). Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes. Annex 2, WHO Technical Report Series, 1–55.

https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FR-TRS986annex2.pdf

- **[55]** Dr.OUNAS. (2016). Méthodes pharmacopées. 3-4-5-8.
- **[56]** Hcb-ld, P., & Sls-, P. (n.d.). PAMAS HCB-LD Capteurs optiques pour l ' analyse des particules entre 1 et 8000 μm PAMAS HCB-LD Technologie avancée des capteurs pour un contrôle de la contamination précise du fluide.
- **[57]** La Pharmacopée Européenne met à jour le contrôle de la contamination particulaire dans les préparations pharmaceutiques Disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/actualites/pharmacopee-europeenne-met-jour-controle-de-contamination-particulaire-dans-preparations> consulté le 28/06/2021.
- **[58]** El-hadeuf, W. (2015). Les particules dans les médicaments destinés à l ' usage parentéral : cas pratique d ' une validation de méthode To cite this version : HAL Id : dumas-01121107.
- **[59]** Bardin, C., Astier, A., Vulto, A., Sewell, G., Vigneron, J., Trittler, R., Daouphars, M., Paul, M., Trojniak, M., & Pinguet, F. (2011). Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 69(4), 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2011.07.002>
- **[60]** Prescriptions, L. (n.d.). *Pharmacopée européenne* 10.1. 1, 4793–4835.
- **[61]** NOTIONS DE MECANIQUE DES FLUIDES Disponible sur : <https://www.u-picardie.fr/beauchamp/eadaa/mecafluib.htm> consulté le 28/06/2021
- **[62]** Brizard, M., Megharfi, M., & Verdier, C. (2007). Un viscosimètre absolu pour la mesure de la viscosité des fluides (Absolute falling-ball viscometer for the viscosity measurement of liquids). *Revue Française de Métrologie*, 10, 17–21.
- **[63]** Id, H. A. L. (2018). Caractérisation physique et chimique des substances à activité thérapeutique : application aux études de profil de stabilité et de préformulation Inès

Gana To cite this version : HAL Id : tel-01724633 MONASTIR ET L ' UNIVERSITE
PARIS DESCARTES Par Mme Inè.

- [64] Fuss, D. (2016). Mise au point et étude de stabilité physico-chimique et microbiologique d ' une forme orale liquide de nicardipine à visée pédiatrique To cite this version : HAL Id : dumas-01496131 Mise au point et étude de stabilité physico-chimique et microbiologique d. 152.
- [65] Hôpitaux Universitaires Genève. (n.d.). Administration des médicaments par sonde chez l'adulte. 2016, 1–7. https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/admin_sonde_gener.pdf
- [66] Kenza, B. F. (2012). La qualité microbiologique des médicaments. 7–96.
- [67] Sajid, M., & Akash, H. (2020). Drug Stability and Chemical Kinetics. In Drug Stability and Chemical Kinetics. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-6426-0>
- [68] Huynh-ba, K. (2009). Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development. In Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-85627-8>
- [69] Malicet, V. Y., Claude, L. U., Lyon, B., Doctorale, E., & Lyon, D. E. C. D. E. (2015). Développement d ' une vanne d ' injection d ' échantillons liquides pour la micro-chromatographie en phase gazeuse : applications à des problématiques industrielles To cite this version : HAL Id : tel-01199832 Délivrée par Développement d ' une vanne d ' injection d ' échantillons liquides pour la micro-chromatographie en phase gazeuse – Applications à des problématiques industrielles.
- [70] سینا, ا (1386). CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (HPLC) قانون در طب. No Title283.
- [71] Ranger, J. (2015). Les techniques de Contrôle Analytique adaptées à la lutte contre les médicaments de contrefaçon. 109.

- [72] Feng tian. (2016).Revue Teledetection, 8(1), 17–34.
- [73] Technique ingenieurs, Électrophorèse capillaire - Appareillage, <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-techniques-d-analyse-tiata/archive-1/electrophorese-capillaire-p3366/modes-d-injection-p3366niv10003.html> consulté le 28/06/2021
- [74] Asean guidelines on stability study of drug product. Update review 22 Février 2005. 9th ACCSQ-PPWG Meeting, Philippines
- [75] Dermaux A., Sandra P. Applications of capillary electrochromatography. Electrophoresis. 1999 ; 20 (15-16): 3027-3065
- [76] Chavanne, Beaudoin, Jullien, Flamand, Chimie organique expérimentale . Belin Analyse chimique (méthodes et techniques instrumentales modernes)
- [77] Defranceschi. Editeur : Ellipses 144 manipulations de chimie générale et minéral, cours de chromatographie en phase gazeuse de Jean UMBER, professeur au lycee Louis Vincent.
- [78] Pr, C. (2016). TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES, Module-M-53. 2015–2016.
- [79] Robert MARCHAL Jean UMBER, RETOUR PAGE CHROMATOGRAPHIE, Chromatographie disponible sur : https://www4.ac-nancy-metz.fr/physique/ancien_site/CHIM/Chromato01/chromato1.htm consulté le [28/06/2021](https://www4.ac-nancy-metz.fr/physique/ancien_site/CHIM/Chromato01/chromato1.htm)
- [80] Suntornsuk L. Recent advances of capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis. Anal. Bioanal. Chem. 2010 ; 398(1) : 29-52
- [81] LEKNOUCHE Nabila, KAAD HadjerR. (n.d.). Mémoire Thème Etude de stabilité d ' un produit fini dans les conditions. 2017–2018.
- [82] Nouvelle politique relative aux essais de dissolution et de désagrégation dans les monographies de la Ph. Eur. disponible sur :

<https://www.edqm.eu/fr/actualites/nouvelle-politique-relative-aux-essais-de-dissolution-et-de-desagregation-dans> consulté le 28/06/2021

- [83] Principe de l'essai de désagrégation, TRAVEAUX PRATIQUES, Disponible sur : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Barthelemy_Decaudin_Odou_TP_pharmacie/co/Principe.html consulté le : 28/06/2021
- [84] Détermination de la teneur en eau dans des comprimés par titrage automatique Karl Fischer Disponible sur : <https://www.metrohm.com/fr-fr/applications/80006026> consulté le 28/06/2021
- [85] Schlink, R., Risse, H., & Fischer, K. (n.d.). Determination of the water content in tablets by automated Karl Fischer titration Linearity Water content in tablets The system for the automated determination of the water content by volumetric Seal integrity. 9101.
- [86] Détermination de la teneur en humidité À l'aide d'un dessiccateur ou d'une étuve de séchage, disponible sur : https://www.mt.com/ca/fr/home/applications/Laboratory_weighing/moisture-content-determination.html consulté le 28/06/2021
- [87] Tordjman-valency, L. (2016). Défi du dénombrement microbien dans l'industrie pharmaceutique : les nouvelles méthodes alternatives sont-elles appliquées ? To cite this version : HAL Id : dumas-01373145. 94.
- [88] Beck, D. C. H. (n.d.). PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 7^e ÉDITION PHARMACOPÉE EUROPÉENNE - VERSION ÉLECTRONIQUE Forum de la Pharmacopée Européenne, à publication trimestrielle.
- [89] Des, F., & Et, S. (2016). Etude de la stabilité des produits pharmaceutiques finis. 212(0).
- [90] BOULDJADJ Ryma, CHOUGUIAT Rayene ,Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de l'ATORVASTATINE LDM 10mg 2017–2018.133p

- [91] CONDITIONS ICH, <http://www.hbmestures.com/fr/note-technique/conditions-ich.php> consulté le 29/06/2021

- [92] Pharmaceutical Outsourcing, Regulatory Strategy for Long-Term Stability Conditions to Support Submission in Zone IV Countries <https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/37672-Regulatory-Strategy-for-Long-Term-Stability-Conditions-to-Support-Submission-in-Zone-IV-Countries/> consulté le 28/06/2021

- [93] Cpmp, T. T. O., To, T., Parties, I., Comments, D. F. O. R., Approval, F., Cpmp, B. Y., For, D., & Into, C. (2003). ICH Q1F Stability Data Package for Registration APPLICATIONS in Climatic Zones III and IV NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY DATA PACKAGE FOR REGISTRATION APPLICATIONS. Reproduction, August, 1–5.

- [94] Niazi, S. K. (2020). Stability Testing of New Drug Substances and Products. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, February, 31–40. <https://doi.org/10.1201/9781420048452-7>

- [95] ОФС.1.1.0009.15 Сроки годности лекарственных средств (OFS.1.1.0009.15 Durée de conservation des médicaments) disponible sur : <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0009-15-sroki-godnosti-lekarstvennyh-sredstv/> consulté le 28/06/2021

- [96] ministrey of health, M. zitoun. (2014). Plan national CANCER 2015 - 2019. https://extranet.who.int/ncdccs/Data/DZA_B5_plan_national_cancer.pdf

- [97] pharmacomedicale, ANTICANCÉREUX : LES POINTS ESSENTIELS <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels> consulté le 28/06/2021

- [98] Carrez, Laurent & Falaschi, Ludivine & Laurence, Cingria & Sadeghipour, Farshid & Bouchoud, Lucie & Bonnabry, Pascal. (2014). Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies : Exemple de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève.

- [99] Nadia Tigha Bouaziz, Djamel Tourab, Abdelmalek Nezzal , Manipulation des cytostatiques dans les services d'oncologie d'un Centre Hospitalo-Universitaire algérien Dans Santé Publique 2017/2 (Vol. 29), pages 285 à 291

- **[100]** La liste des produits concernés est disponible sur la base de données publique des médicaments :<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.les laboratoires commercialisant des médicaments à base de bortézomib, sous l'autorité de l'ANSM.Administration, E. T. L. (n.d.). LA RECONSTITUTION , LE DOSAGE.
- **[101]** INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA RECONSTITUTION,LE DOSAGE ETL'ADMINISTRATION, de VELCADE® (bortézomib) 3,5 mg par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV)
- **[102]** L'Union Européenne recommande l'autorisation de \$
® en administration sous-cutanée <https://www.prnewswire.com/news-releases/lunion-europeenne-recommende-lautorisation-de-velcade-en-administration-sous-cutanee-160216115.html> consulté le 28/06/2021
- **[103]** Kane, R. C. (2006). United States Food and Drug Administration Approval Summary: Bortezomib for the Treatment of Progressive Multiple Myeloma after One Prior Therapy. *Clinical Cancer Research*, 12(10), 2955–2960.
- **[104]** Définition, Myélome multiple - Maladie de Kahler <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-myelome-205/>, consulté le 24/06 /2021
- **[105]** PHARMACOMEDICAL, INHIBITEURS DU PROTÉASOME, <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-du-proteasome> consulté le 28/06/2021
- **[106]** Produit, M. D. E. (2016). Bortézomib pour injection 3,5. 1–91.
- **[107]** <https://www.usp.org/> consulté le 28/06/2021
- **[108]** BASE DE DONNÉES PUBLIQUE, DES MÉDICAMENTS, BORTEZOMIB EG 2,5 mg/ml, solution injectable - Résumé des caractéristiques du produit <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67671540&typedoc=R> consulté le 28/06/2021

- [109] Perissutti, M. (2018). Etude de la stabilité d ' une solution de Bortézomib à 1mg / ml conditionnée en seringue de polypropylène . Application à la production quotidienne d ' une unité centralisée de préparation de cytotoxiques pour le service d ' hospitalisation de jour d ' hématologie To cite this version : HAL Id : hal-01733133 soutenance et mis à disposition de l ' ensemble de la Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr.
- [110] Bosch, M. E., Rojas, F. S., & Ojeda, C. B. (2012). Chemical Stability of Bortezomib Solutions in Original Manufacturer Vials. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 2(3), 344–350.
- [111] Bolognese, A., Esposito, A., Manfra, M., Catalano, L., Petruzzello, F., Martorelli, M. C., Pagliuca, R., Mazzarelli, V., Ottiero, M., Scalfaro, M., & Rotoli, B. (2009). An NMR study of the bortezomib degradation under clinical use conditions. *Advances in Hematology*, 2009(December 2015). <https://doi.org/10.1155/2009/704928>
- [112] Lopalco, A., Iacobazzi, R. M., Denora, N., & Stella, V. J. (2021). Bortezomib Aqueous Solubility in the Presence and Absence of D-Mannitol: A Clarification With Formulation Implications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(1), 543–547. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.012>
- [113] Respaud, R., Eric, P., Alain, A., Patrice, P., Jean Praticien hospitalier, V., & Nancy, C. (n.d.). ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES et TECHNOLOGIES THÈSE présentée par : Etude de stabilité de médicaments anticancéreux injectables : apports analytiques et pharmaceutiques.
- [114] Martignac, M., Balayssac, S., Gilard, V., & Benoit-Marquié, F. (2015). Photochemical Degradation of the Anticancer Drug Bortezomib by V-UV/UV (185/254 nm) Investigated by 1H NMR Fingerprinting: A Way to Follow Aromaticity Evolution. *Journal of Physical Chemistry A*, 119(24), 6215–6222. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b01856>
- [115] Walker, S. E., Charbonneau, L. F., & Law, S. (2014). Stability of Bortezomib 2.5 mg/mL in Vials and Syringes Stored at 4°C and Room Temperature (23°C). *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*

- [116] stabilis, <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=469> consulté le 28/06/2021
- [117] Fay, D. L. (1967). MESURE DE PROTECTION DANS L'EMPLOI DES CYTOSTATIQUES No Title No Title No Title. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952.
- [118] Cortes, A. B., Kalfon, S., Doucey, P., Macé, A., Menguy, S., Forges, F., Simoens, X., Cancérologie, I. De, Neuwirth, L., Etienne, S., & Ch-, S. (2020). Evaluation comparative de la consommation de Bortezomib en fonction de la forme pharmaceutique et du dispositif de prélèvement utilisé lors de la reconstitution . 10.
- [119] INESSS. (2012). Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur. État des lieux et bilan du projet pilote Septembre 2012 Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Accessibilite_medicaments_antancereux_prometteurs.pdf
- [120] GALAND, T. (2013).Évaluation de la centralisation multi-établissements de la production des chimiothérapies, à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Université toulouse iii paul sabatier faculte des sciences pharmaceutiques. Thèse d'Etat, Ccmm, 123.
- [121] Marcel Jost , Martin Rüegger, Bernard Liechti, Alois Gutzwiller ,Sécurité dans l'emploi des cytotoxique , 3eme édition 2004
- [122] wikipedia, Tension superficielle, https://fr.wikipedia.org/wiki/Tension_superficielle consulté le 29/06/2021
- [123] Sophie de Monredon - Senani, Monredon, S. De, Interaction, S., & Silice, O. (2006). Interaction Organosilanes / Silice de précipitationDu milieu hydro-alcoolique au milieu aqueux To cite this version : HAL Id : tel-00012113.
- [124] aliexpress, Glacière à insuline pour diabétique, sac de protection pour pilules, glacière médicale, organisateur d'isolation, étui de voyage, 1 pièce

- [125] Respaud, R. (2011). Reliquats et stabilité : Quelles limites ?
- [126] Gilbert, S., Aubin, É., Breton, M.-C., Demers-Payette, O., Martin, G., & Wagner, M. (2019). Standardisation (banding) et arrondissement (rounding) des doses d'agents antinéoplasiques.
- [127] Bonan, B., & Foch, H. (2007). Sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier : application à la production des médicaments anticancéreux. <https://www.researchgate.net/publication/30517324>
- [128] Vd, D., Sursuh, F., Hvvhqwlho, H. V. W., Plmrwhu, S., Erqv, G. H., Sodwv, S., Qhwvr, U., Gpvlqihfwhu, H. U., Ohv, V., Prwv, W., Ghv, L., Vhud, E., Ohv, O., Hvw, P., Jhvwh, X. Q., Txl, J., Ghyhqlu, G., Upioh, X. Q., Xq, F. D. U., ... Odlwhulh, E. (n.d.). 4X Sécurité sanitaire des aliments, Année 2013-2014, université de lorraine.
- [129] France, E., & Le, C. (2004). Vous et votre traitement en cas d' épisode de grand froid Que risque-t-on lorsqu' il fait froid ? Que se passe-t-il dans le corps quand il fait froid ? Pourquoi les médicaments peuvent-ils présenter un risque ? Quels médicaments peuvent représenter un risque ? Que faut-il faire pour se préparer à des épisodes de grand froid ?
- [130] compagnie des sens, <https://www.compagnie-des-sens.fr/glycerine-vegetale/#:~:text=En%20cosm%C3%A9tique,-Pour%20une%20utilisation&text=Elle%20attire%20toute%20l'humidit%C3%A9,et%20les%20cheveux%20par%20exemple.> consulté le 29/06/2021
- [131] Pr Valérie Sautou, Interactions contenu/contenant(2014) , Pharmacie CHU Clermont-Ferrand EA 4676 C-Biosenss, Université d'Auvergne
- [132] Bertrand Décaudin, Pharmacien – PU-PH, Il n'y a pas que les caractères qui soient incompatibles, centre hospitalier regional de Lille
- [133] caroline Fonzo Christe ,Incompatibilités médicamenteuse mythe ou réalité ? (2003 , Genève

- **[134]** Rémy du Bois, Thèse : investigation numérique de la stabilité et de la solubilité des solides pharmaceutique , visant à améliorer la biodisponibilité du médicaments , 2013 ,université des sciences et des technologies de Lille

- **[135]** Les Fondamentaux de la Cristallisation et de la Précipitation , IMT Mines Albi Mines Saint-Étienne Mines ParisTech version 2.08 -8 mars 2018

Résumé

Les études de stabilité constituent un élément clé lors du développement et de l'approbation de nouvelles substances actives pharmaceutiques et de nouveaux médicaments. Les tests garantissent que le produit ou la substance active répond aux spécifications dans les conditions de stockage prédéfinies pendant toute sa durée de vie. Cependant, l'étude de stabilité d'un produit ouvert n'est-elle pas aussi importante ?

En Algérie, les établissements de santé sont non lucratifs. N'est-il pas donc judicieux de montrer l'utilité de cette étude pour la mise en place d'une stratégie de gestion des reliquats ?

L'objectif étant de mettre en exergue cette utilité. Ce mémoire s'est porté en priorité sur le contexte général de la stabilité des médicaments multi-doses après une ouverture programmée ou accidentelle. Nous avons commencé par traiter les facteurs influençant la stabilité, les différents processus de dégradation d'une préparation médicamenteuse. Par la suite, nous avons essayé de lever l'ambiguïté quant à la notion de la péremption ainsi que sur la durée et les conditions optimales de conservation d'une préparation entamée. Dans ces quatre volets, nous nous sommes intéressées à presque toutes les formes galéniques multi-doses à administration orale, cutanée, oculaire, auriculaire et parentérale qu'elles soient officinales ou à usage hospitalier.

Nous avons clôturé cette partie par la méthodologie d'application des études de stabilité ainsi que les différentes techniques d'analyse.

Etant donné qu'en Algérie, le nombre de cancéreux est en constante augmentation et que le traitement est fondé principalement sur des molécules onéreuses, nous avons ciblé notre étude sur une préparation anticancéreuse entamée en l'occurrence le Bortezomib où des recherches étaient effectuées pour savoir s'il est possible de prolonger la durée de sa stabilité supposé de huit heures après ouverture mentionnée par le laboratoire fabricant et minimiser ainsi le gaspillage des restes en produit concerné .

Par la suite, nous avons parlé des résultats de l'évaluation des différentes causes de pertes de ce médicament ainsi que du gâchis financier qui en découle et subit par les autorités concernées.

Finalement, nous avons recommandé une démarche de gestion des reliquats s'appuyant sur quelques solutions qui, à notre avis, pourraient minimiser ces pertes, réaliser des économies et faire ressortir la rentabilité financière du Bortézomib.

Abstract

Stability studies are key element in the development and approval of new pharmaceutical active substances and drugs. The tests shall ensure that the product or active substance meets the specifications under predefined storage conditions throughout its lifetime. However, isn't the stability study of an open product as important?

In Algeria, health facilities are non-profit-making; wouldn't be wise to apply this study for the implementation of a reliquats management strategy? The aim of this work is to highlight this usefulness. The general focus is on the context of the stability of multi-dose drugs after a programmed or accidental opening. We started by treating the factors that influence stability, the different processes of degradation of a drug preparation. Subsequently, we tried to remove the ambiguity of the concept of shelf-life as well as the duration and optimal conditions for the preservation of a prepared product. In these four components, we focused on almost all forms: oral, cutaneous, ocular, auricular and parenteral multi-dose galenic, whether officinal or for hospital use. We closed this section with the methodology for applying the stability studies and the different analytical techniques.

Since in Algeria the number of cancer patients is constantly increasing and treatment is based mainly on expensive molecules, we focused our study on an anti-cancer preparation: case of Bortezomib. The research was carried out to determine whether it is possible to extend the duration of its stability which is assumed to be eight hours after opening by the laboratory manufacturing and thus minimizing the waste of leftovers in the product concerned. After that, we discussed the results of the evaluation of the various causes of the loss of this drug as well as the financial losses that the authorities concerned incur because of it. Finally, we recommended a reliquats management approach based on a few solutions that, in our opinion, could minimize these losses, achieve savings and highlight the financial profitability of Bortezomib.