



Faculté de médecine
Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Stabilité physico-chimique des cytotoxiques injectables

Présenté par :

Guermah Tariq
Hamidi Mohammed Aymen
Ouazine Amel
Meziane Imane

Devant le jury :

Pr.Gharbi.A	Professeur en chimie analytique	Président
Dr.Baghli.N	Maitre assistante en pharmacologie	Examinatrice
Dr.Hakem.L	Maître assistante en pharmacie galénique	Examinatrice
Dr. Bouhamidi. S	Maitre assistante en chimie analytique	Promotrice
Dr. Ould Rouis. D	Assistante en chimie analytique	Co-promotrice

Promotion : 2021/2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Certe la louange est à ALLAH,
nous le louons et nous lui demandons aide et pardon,
et nous cherchons refuge auprès d'ALLAH contre le mal de nos âmes,
et contre nos mauvaises actions.*

*Celui qu'ALLAH guide, nul ne peut l'égarer,
et celui qu'ILl'égare, il ne sera point guidé.*

*Et nous témoignons que rien ne mérite d'être adoré à part ALLAH
Seul et sans associé, et nous témoignons que Mouhammed est Son
serviteur et Son messager.*

REMERCIEMENTS

Toute notre parfaite gratitude et remerciement à Allah le plus puissant qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour élaborer ce travail.

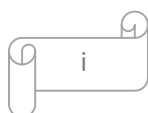
Ainsi nous remercions tous les membres de jury d'avoir accepté d'examiner notre travail.

C'est avec une profonde reconnaissance et considération particulière que nous remercions notre promotrice Dr. Bouhamidi et notre co-promotrice Dr. Ould Rouis pour leur soutien, leurs conseils judicieux et leur disponibilité durant l'élaboration de ce mémoire.

Nous saisons également cette opportunité pour remercier Pr. Abdi chef service de laboratoire centrale CHU BLIDA.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les enseignants qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire de fin d'étude.



Dedicaces

A mon très cher père

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, ma reconnaissance.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Qu'Allah, le tout miséricordieux, te préserve, t'accorde santé, le bonheur quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A ma très chère mère

Les mots expressifs soient-ils restent faibles pour énoncer mon affection, mon amour, ma reconnaissance hautement profonde.

Tu as œuvré pour ma réussite, de par ton amour, tous les sacrifices consentis et tes précieux conseils,

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Qu'Allah, te donner santé, bonheur afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon chère frère Mohamed Amine

Qu'Allah le tout puissant, tu protège et tu exhausse tous vos vœux.

A mes chères sœurs Wissam, Siham et Fedwa

Mes chères sœurs que j'aime beaucoup, qui m'ont toujours soutenu et aidé tout au long de mes études.

A mes chères neveux Noufel, Younes et Anes et ma chère nièce Safaa

A tous les membres de la famille MEZIANE.

Enfin, je le dédie à tous mes amis et mes collègues que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

Imane

Dédicace

Avec l'aide d'Allah le tout puissant, j'ai pu achever ce modeste travail que je dédie :

A mon père et ma mère

A mon grand père que j'aurais aimé qu'il soit parmi nous, que dieu l'accueille dans son paradis.

Symbole de reconnaissance et de remerciement sur tout ce qu'ils m'ont donné dans ma vie et leur exprime ma profonde gratitude pour leur soutien moral et financier ainsi pour leurs encouragements durant tout mon parcours vers un avenir meilleur, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds.

A mon frère et ma sœur, qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, merci pour votre présence, j'espère avoir été à la hauteur de vos estimations.

A mes grandes mères que dieu les garde .

A toute la famille, et à ce qui me donnent de l'amour et de vivacité.

A tout mes amis qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

Tariq

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance ,je dédie ce modeste travail à ceux qui,
quels
que soient les termes embrassés , je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour
sincère .

A l'homme , mon précieux offre du dieu , qui doit ma vie ,ma réussite et tout mon
respect : mon cher père **h'maida** .

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir , qui n'a jamais dit non ames
exigences et qui n'a épargné aucune effort pour me rendre heureuse : mon adorable
mère

Khadidja .

A mon seul frère **Amine** et mes adorables sœurs **Nabila** et **Sihem** et ma belle sœur
Nadjet qui n'ont pas cessée de me conseiller , encourager et soutenir tout au long de
mes

études . Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur .

A mes neveux et mes nièces (**Abdraouf** , **Abdelmoumen** , **Rahaf** , **Adem**) je vous
Adore , je serai là toujours à coté de vous pour vous encourager .

A la personne qui m'a toujours soutenue , à tout membre de ma famille , à mes
proches amies **Lamia ,ines** , **asmaa**, **souad** Je vous souhaite tout le
bonheur et le succès dans votre vie .

Amal

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mon père

Qui m'a toujours transmis l'amour et le sens du perfectionnisme et qui m'a toujours encadré avec

d'amour et d'attention que dieu lui réserve bonne santé pour continuer ce long chemin.

À ma mère chérie

Qui par ces sacrifices consentis et son affection profonde m'a toujours guidé sur la voie du succès.

À mes frères

Riyad et abdo Kader et mes sœurs hibatallah et chifaa Que dieu illumine pour eux la voie du succès et la réussite dans leurs vies.

À ma grand-mère chérie

Merci de m'avoir élevée dans ces valeurs qui sont miennes aujourd'hui. Merci d'être encore là

chaque jour.

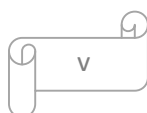
À mes grands-parents

J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie, vous êtes toujours présent

dans mon esprit et mon cœur que vos âmes reposent en paix.

À mes amis et à tous ceux qui m'aiment Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de mon affection et ma grande admiration.

Mohammed Aymen



Liste des abréviations

5-FU : 5-fluorouracile

ADN : acide désoxyribonucléique

AHFS : American Hospital Formulary Service

ARN : acideribonucléique

ASHP : American Society of Health-System Pharmacists

BPP : Bonne Pratique de Préparation

CAC : centre anti cancer

CEC : electrochromatographie capillaire

CTD : commontechnical document

DCI : dénomination commune internationale

DEHP : di-2-ethylhexylphtalates

EC : électrophorèse capillaire

EMA : Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments

EPPI : eau pour préparations injectables

EVA : ethylvinylacétate

FDA : Food and Drug Administration

Gn-RH : Gonadotropin-Releasing Hormone

HER 2 : human epidermal growth factor receptor 2

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

HPTLC : chromatographie sur couche mince haute performance

ICC : indice de contact cytotoxique

ICH : International Conference on Harmonisation

IFN : interféron-alpha

IL-2 : interleukine-2

LC : chromatographieliquide

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

mTOR : mammalian target of rapamycin

NaCl : chlorure de sodium

Liste des abréviations

NK : cellule natural killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : principe actif

PE : polyéthylène

pH : potentiel hydrogène

Ph.eur : pharmacopée européenne

POF : polyoléfine

PP : polypropylène

PUI : pharmacie à usage intérieur

PVC : polychlorure de vinyle

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RL : Ringer lactate

URC : unité de reconstitution des cytotoxiques

USP : united states pharmacopeia

UV : ultra-violet

VEGF :Vascular Endothelial Growth Factor

ZAC : zones à atmosphère contrôlé

Liste des tableaux

Tableau III.1 Caractéristiques particulières des ZAC.

TableauVI.1 Tableau regroupant quelques médicaments anticancéreux injectables utilisés au niveau du centre anticancéreux de Blida.

Liste des figures

Figure I.1 : Illustration des sites d'action des médicaments sur le matériel génétique

Figure I.2 : Cible et mécanisme d'action des anticancéreux

Figure III.1 : Schématisation du circuit des chimiothérapies

Figure III.2 : unité de préparation des chimiothérapies

Figure V.1 : Handbook on injectable 20th edition

Figure V.2 : base de donnée stabilité Micromidex

Figure V.3 : King Guide to parenteral admixtures

Figure V.4 : Base de donnée Stabilis®

Figure VI.1 : Structure de la cisplatine

Figure VI.2 : Données de stabilité des solutions diluées de cisplatine

Figure VI.3 : Structure de la dacarbazine

Figure VI.4 : Données de stabilité des solutions diluées de dacarbazine

Figure VI.5 : Structure de la 5-fluorouracile

Figure VI.6 : Données de stabilité des solutions diluées de 5-FU

Figure VI.7 : Structure de la doxorubicine

Figure VI.8 : Données de stabilité des solutions diluées de doxorubicine

Figure VI.9 : Structure de l'étoposide

Figure VI.10 : Données de stabilité des solutions diluées de l'étoposide

Figure VI.11 : Structure de l'ifosfamide

Figure VI.12 : Données de stabilité des solutions diluées de l'ifosfamide

Figure VI.13 : Structure de paclitaxel

Figure VI.14 : Données de stabilité des solutions diluées de paclitaxel

Figure VI.15 : Structure de la carboplatine

Figure VI.16 : Données de stabilité des solutions diluées de carboplatine

Figure VI.17 : Structure de Melphalan

Figure VI.18 : Données de stabilité des solutions diluées de Melphalan

Figure VI.19 : Structure de l'épirubicine

Figure VI.20 : Données de stabilité des solutions diluées de l'épirubicine

Figure VI.21 : Structure de bléomycine

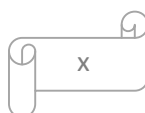
Figure VI.22 : Données de stabilité des solutions diluées de bléomycine

Figure VI.23 : Structure de l'oxaliplatine

Figure VI.24 : Données de stabilité des solutions diluées de l'oxaliplatine

Sommaire

Introduction	01
Chapitre I : Rappel sur les médicaments anticancéreux	
I.1 Définition des anticancéreux.....	02
I.2 Mécanisme d'action	02
I.3 Classification des anticancéreux.....	05
I.3.1. Les anticancéreux cytotoxiques	05
I.3.2. Les modulateurs de la réponse biologique.....	05
Chapitre II : Stabilité physico-chimique des cytotoxiques injectables	
II.1. Définitions de la stabilité.....	07
II.2. Différents types de stabilité.....	07
II.2.1 Stabilité des médicaments non reconstitués.....	07
II.2.2. Stabilité des médicaments reconstitués.....	07
II.2.3 Stabilité des préparations spécifiques.....	08
II.3. Stabilité physico-chimique.....	08
II.3.1. Stabilité physique.....	08
II.3.2 Stabilité chimique.....	09
II.4. Facteurs influençant la stabilité physico-chimique	10
II.4.1. La composition de la spécialité	10
II.4.2. La forme chimique du principe actif	10
II.4.3. Solvants de dilution	10
II.4.4. Concentration en principe actif dans la solution	10
II.4.5. Conditions de conservation	11
II.4.5.1. La Température	11
II.4.5.2. Exposition à la lumière.....	11
II.4.5.3. Contenant final.....	11
II.4.5.4. Incompatibilités.....	12
Chapitre III : Pratique quotidienne en pharmacie à usage interne	
III.1 Circuit de préparation des anticancéreux.....	13
III.2 Unités centralisées destinées à la préparation des cures de chimiothérapies.....	15
III.2.1 Définition	15
III.2.2 Avantage et inconvénient	15
III.3 Rôle du pharmacien.....	17



Chapitre IV : Etude de stabilité et recommandations	
IV.1 Aspect règlementaire des études de stabilité.....	19
IV.2 Etude de stabilité des anticancéreux.....	20
IV.2.1 Test physique.....	20
IV.2.2 Test chimique.....	21
IV.3 Méthodes analytiques utilisées dans les études de stabilité.....	22
IV.3.1. Méthode de séparation.....	22
IV.3.2. Méthodes de détection.....	24
IV.4 Intérêt pharmaco-économique.....	26
Chapitre V : Différentes Bases de données disponibles	
V.1. Handbook on injectable drugs (Trissel).....	27
V.2. Micromedex.....	28
V.3. King guide to parenteral admixtures.....	28
V.4. Stabilis.....	29
Chapitre VI : Synthèse des données de stabilité de quelques cytotoxiques injectables utilisés au niveau du CAC de Blida.....	
	31
Conclusion.....	71
Résumé	
Abstract	
Bibliographie	

Introduction

Introduction

Le cancer est la deuxième cause de mortalité en Algérie. Sa prise en charge est une préoccupation de santé publique. Le traitement des cancers fait appel à la chirurgie, à la radiothérapie et à la prise en charge médicamenteuse y compris hormonothérapie, thérapie ciblée et chimiothérapie.

La manipulation des médicaments anticancéreux et notamment des cytotoxiques injectables est l'un des processus médicamenteux à plus haut risque toxique et iatrogénique. De ce fait, depuis les années 80, la reconstitution des cytotoxiques se fait de plus en plus de façon centralisée dans les pharmacies hospitalières.

Cette préparation est sous la responsabilité du pharmacien hospitalier de l'établissement qui doit proposer entre autres des conditions de conservation des préparations en fonction des données de stabilité physico-chimiques disponibles. Plusieurs paramètres influencent la stabilité, tels que la composition de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution, la concentration finale du principe actif, les conditions de conservation et le contenant final.

En effet, les reliquats d'anticancéreux peuvent être une source de gaspillage dans les établissements de santé, et entraîner des coûts de pertes considérables.

Partant de cette problématique nous nous sommes intéressés à l'étude bibliographique de la stabilité des médicaments anticancéreux injectables utilisés en milieu hospitalier.

Dans ce travail, nous avons choisies 12 molécules cytotoxiques injectables, utilisées au niveau du centre anticancer (CAC) de Blida, pour lesquelles, nous avons regroupé les données de stabilité physico-chimiques disponibles dans les différentes bases de données et les revues internationales afin de les mettre à la disposition du personnel de CAC.

Pour ce faire, nous avons structuré notre mémoire comme suit :

Après une introduction générale, le premier chapitre constitue un rappel sur les médicaments anticancéreux. Dans le deuxième et troisième chapitre, ont été étudiées respectivement la stabilité physico-chimique des médicaments anticancéreux injectables et la pratique quotidienne en pharmacie à usage interne.

Le quatrième chapitre traitera les études de stabilité et leurs recommandations.

Ensuite, Le cinquième chapitre présentera les bases de données disponibles.

Enfin, le sixième chapitre sera dédié au travail que nous avons réalisé sur la synthèse des données de stabilité des médicaments anticancéreux injectables utilisés au niveau du CAC de Blida.

Chapitre I:

Rappel sur les médicaments

anticancéreux

I.1. Définition des anticancéreux

Un médicament anticancéreux est destiné à lutter contre le cancer quel qu'en soit le mécanisme. Il peut détruire les cellules malignes dont la croissance spontanée ne connaît pas des limites, ou stopper cette croissance, ou encore aider l'organisme à s'en débarrasser plus efficacement.

Les médicaments anticancéreux constituent une vaste famille dont les premiers représentants ont été développés au courant de la deuxième guerre mondiale à partir de l'observation des effets myélotoxiques du tristement célèbre gaz moutarde. En effet, l'ypérite, qui est sous forme de gaz, a une odeur de moutarde et tire son nom de la ville d'Ypres en Belgique où elle fût utilisée pour la première fois en 1917, a servi de base aux recherches menées à l'université de Yale aux Etats-Unis et qui ont conduit aux premiers agents alkylants.

I.2. Mécanisme d'action

Les médicaments anticancéreux peuvent agir par deux manières :

🚩 Agents cytotoxiques qui induisent une mortalité cellulaire par action directe ou indirecte sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN) ou des protéines nécessaires à la division cellulaire.

🚩 Modulateurs de la réponse biologique qui soit affectent les capacités de défense de l'hôte (interleukine-2, interféron-), agissent sur le contrôle hormonal de la tumeur (hormonothérapie) ou contrôlent l'appareil de signalisation de la cellule (anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs et bloqueurs des tyrosines kinases).

A. Agents cytotoxiques

Les agents cytotoxiques possèdent une action toxique sur les cellules en multiplication. Non seulement ils entravent la multiplication cellulaire en perturbant la synthèse de l'ADN ou la migration chromosomique, mais ils altèrent le fonctionnement cellulaire par blocage ou modification du métabolisme des ARNs et des protéines.(1)

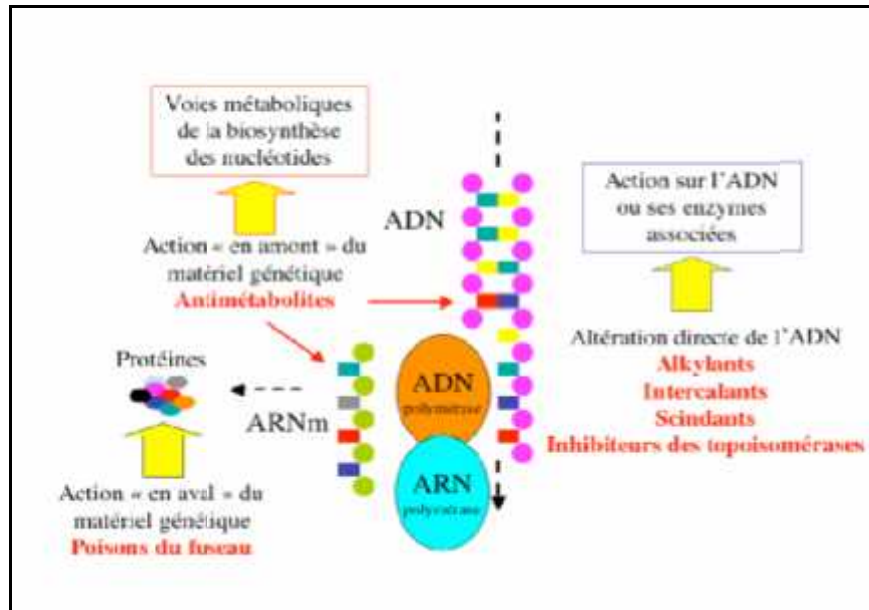


Figure I.1 : Illustration des sites d'action des médicaments sur le matériel génétique.

❖ Action sur la synthèse de l'ADN

• Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des molécules qui inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire. Ce sont soit des analogues des purines et pyrimidines qui empêchent la synthèse des bases correspondantes (5- fluorouracile), soit des analogues des folates (méthotrexate) empêchant la synthèse de l'acide folique, lui-même indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.(2)

❖ Action sur la réplication et la transcription de l'ADN

• Les agents alkylants

Les alkylants possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles pouvant réagir avec les bases azotées de l'ADN. En établissant des liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN, ils créent des ponts intra- ou inter caténaux, ce qui inhibe sa transcription et sa réplication, entraînant des lésions cellulaires létales. En outre, ils sont responsables de la libération de radicaux libres provoquant des cassures dans la chaîne de l'ADN.(2)

• Les inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles permettent de couper les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrases ou topoisomérases II) et d'induire des coupures bi caténaux pour séparer les chromosomes avant la mitose (topoisomérases I). Ces deux types de topoisomérases sont ciblés par des anticancéreux qui stabilisent le complexe topo-isomérase-ADN et ainsi inhibent la réplication, comme l'irinotécan inhibiteur de la topoisomérase I qui va bloquer les cellules au moment où elles synthétisent l'ADN, ainsi que l'étoposide qui bloque les cellules en phase S de la mitose du fait de l'induction des coupures multiples dans l'ADN suite à l'inhibition de la topoisomérase II.(3)

- **Agents intercalants**

Les agents intercalants (anthracyclines), dont la plupart sont des antibiotiques, sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN, ce qui empêche la progression des ARN et ADN polymérase et inhibe donc la réplication et la transcription. Mais ces molécules induisent également une liaison non dissociable aux ADN topoisomérases II, et donc des cassures mono-et bi caténaire.

- ❖ **Action sur la mitose**

- **Les poisons du fuseau**

Les poisons du fuseau constituent un groupe des médicaments anticancéreux d'origine naturelle caractérisés par leur cible, le fuseau achromatique qui permet aux chromosomes de migrer lors de la mitose. Les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine) inhibent la polymérisation de la tubuline (indispensables à la constitution du fuseau mitotique et à la migration polaire des chromosomes pendant la mitose) en microtubules et les texanes (paclitaxel et docétaxel) inhibent la dépolymérisation des microtubules.(4)

B. Les modulateurs de la réponse biologique

- ❖ **Les Immunosuppresseurs**

Le développement de l'immunologie a permis une nouvelle approche dans le traitement des cancers. La thérapeutique anticancéreuse dispose des puissants modulateurs immuns, l'interféron-alpha et l'interleukine-2 (IL-2) sont les plus utilisés.

- **L'interféron-alpha (IFN)**

C'est une glycoprotéine de la famille des cytokines, ils sont produits en réponse à la présence d'une double hélice d'ADN étranger dans l'organisme. Il a des multiples fonctions: immuno-modulatrice, anti-angiogénèse, cytotoxique et activité antivirale, et aussi une action anti prolifératrice sur les cellules tumorales ce qui va augmenter l'activité des cellules tueuses NK et des macrophages. Il est utilisé en association avec la chimiothérapie contre de nombreux cancers. (5)

- **L'interleukine-2**

L'IL-2 est un petit peptide appartenant à la grande famille des cytokines. Elle est sécrétée par les lymphocytes T « helpers » et exerce des multiples effets sur les cellules de la lignée lymphoblastique (prolifération des lymphocytes T « helpers » et des cellules NK, prolifération et maturation des lymphocytes B, libération de lymphokines). Ces actions de stimulation immunologique sont exploitées dans le traitement du cancer (rein, mélanome).(5)

La dernière révolution dans le domaine des médicaments anticancéreux porte sur le ciblage spécifique des voies de transduction intracellulaire impliquées dans le développement de certains cancers.

- **Les anticorps monoclonaux**

Diriger les anticorps contre les facteurs de croissance des cellules cancéreuses est un traitement possible. En empêchant les facteurs de croissance d'agir, les anticorps empêchent indirectement la cellule de se diviser, bloquant ainsi sa croissance. On en trouve plusieurs types qui peuvent être utilisés contre quelques tumeurs solides.(6)

- **Anti angiogénèse : Inhibiteurs de tyrosines Kinases**

Dans la mesure où un bon nombre d'anticorps utilisés dans les traitements des tumeurs solides ciblent des récepteurs à tyrosine kinase, des inhibiteurs spécifiques de ces molécules ont été développés avec une certaine efficacité, ce sont des molécules qui viennent perturber le développement de la tumeur, soit en bloquant les agents angiogènes soit en perturbant certains facteurs de croissance de la tumeur et bloquent plusieurs voies de transduction du signal qui sont souvent multiples et impliquent de nombreux récepteurs à tyrosine kinase.(7)

I.3. Classification des anticancéreux

Selon le mécanisme d'action des anticancéreux ,on disingue :

I.3.1. Les anticancéreux cytotoxiques

- ❖ Action en « amont » du matériel génétique : les antimétabolites
 - Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique (les antifoliques)
 - Les antipyrimidiniques
 - Les antipuriques
- ❖ Action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées
 - Les médicaments alkylants
 - ✓ Moutardes à l'azote
 - ✓ Esters bisulfoniques
 - ✓ Nitrosurés
 - ✓ Dérivés du platine
 - Les médicaments intercalants
 - ✓ Les anthracyclines
 - ✓ Les anthracénediones
 - Les médicaments scindants
 - Les inhibiteurs des topoisomérases
 - ✓ Les inhibiteurs des topoisomérases I
 - ✓ Les inhibiteurs des topoisomérases II
 - Les poisons du fuseau mitotique
 - ✓ Les alcaloïdes de Pervenche
 - ✓ Les alcaloïdes de l'If

I.3.2. Les modulateurs de la réponse biologique

- ❖ Immunomodulateurs et hormonothérapie
 - Modulateurs de la réponse de l'hôte
 - Antagonistes du récepteur des oestrogènes

- Inhibiteurs de l'aromatase
- Antagoniste de la Gn-RH
- Antagonistes de la testostérone
- Agonistes de la LH-RH
- Oestrogènes
- Progestatifs
- Analogues de la somatostatine

- ❖ Les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de kinases
 - Anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes.
 - Anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs HER.
 - Anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF.
 - Les inhibiteurs des tyrosines kinases.
 - Les Inhibiteur de la protéine kinase mTOR.

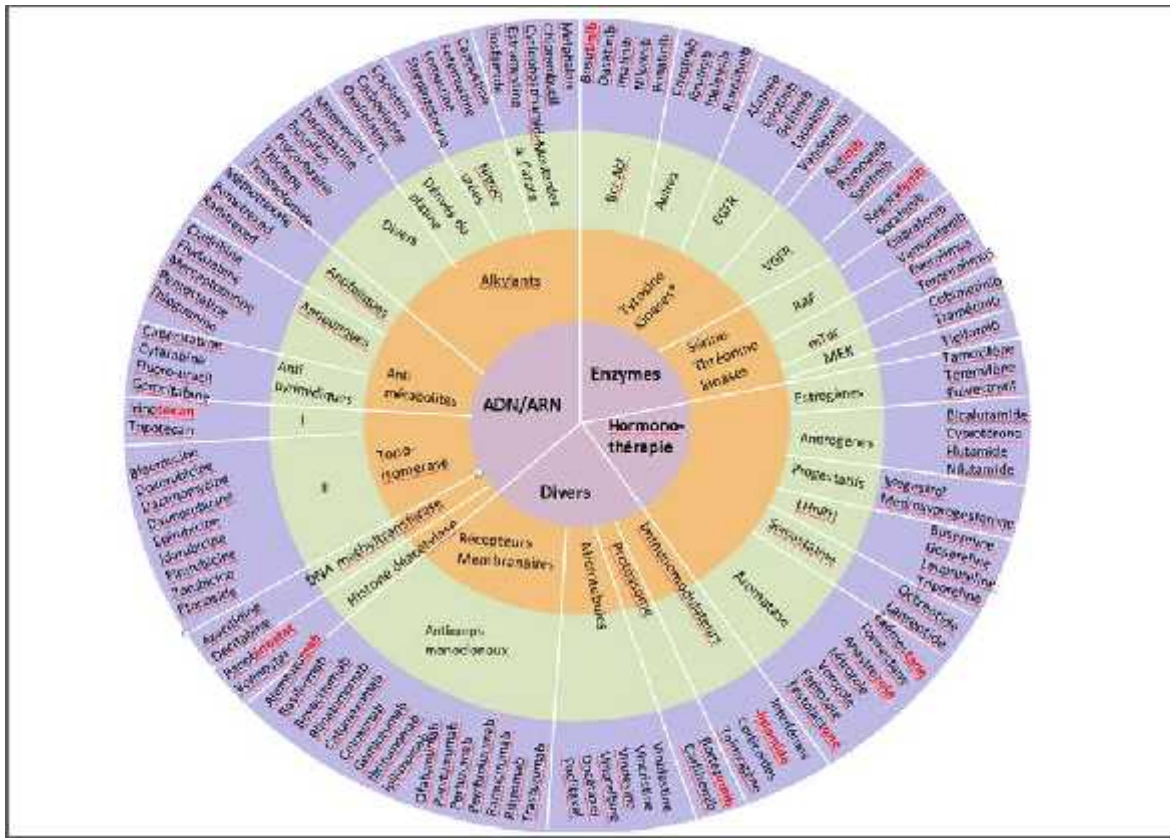


Figure I.2 : cible et mécanisme d'action des anticancéreux.

Chapitre II:

*Stabilité physico-chimique des
cytotoxiques injectables*

La réalisation de préparation injectable de médicaments anticancéreux nécessite de disposer de données de stabilité permettant de garantir la qualité des médicaments préparés. De nombreux paramètres influencent la stabilité du produit intermédiaire ou final tel que : la composition de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, les conditions de conservation (température, exposition à la lumière) et les matériaux en contact avec les solutions.(8)

II.1. Définition de la stabilité

Il existe plusieurs définitions pour la stabilité d'un médicament :

Selon l'ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Human Use) , la stabilité d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité.(9)

Une autre définition selon laquelle la stabilité peut être définie comme « le temps pendant lequel le principe actif prêt à l'emploi ou reconstitué conserve son intégrité sur les plans qualitatifs et quantitatifs » .(10)

La pharmacopée américaine (*unitedstatespharmacopeia,usp*), définit la stabilité d'un produit comme étant son aptitude à conserver, dans les limites fixées, durant toute la période de stockage et d'utilisation, les propriétés et les caractéristiques qu'il possédait au moment de sa fabrication.(11)

Une molécule est considérée stable en solution tant qu'elle conserve 90% de la concentration initiale (Normes U.S.P.). Son dosage s'effectue de préférence par HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance) ou par toute autre méthode spécifique permettant de différencier la molécule active de ses produits de dégradation .Enfin, l'aspect extérieur initial de la solution doit être conservé (pas d'apparition ou de modification de la coloration, ...).(12)

Cette valeur peut être augmentée à 95 % et parfois plus lorsque la marge thérapeutique est étroite ou lorsque les produits de dégradation sont toxiques (cas des anticancéreux).(13)

II.2. Différents types de stabilité

Les médicaments anticancéreux injectables se présentent généralement sous les formes suivantes :

- Solution prête à l'emploi
- Poudre lyophilisée à reconstituer au moment de l'emploi.(14)

II.2.1 Stabilité des médicaments non reconstitués

A l'état de spécialité pharmaceutique non transformé, il suffit de respecter les conditions de conservation et la qualité sera maintenue jusqu'à la date de péremption prévue par le laboratoire pharmaceutique commercialisant la spécialité.(14)

II.2.2. Stabilité des médicaments reconstitués

À l'état de préparation pour usage immédiat, c'est-à-dire chimiothérapie diluée dans une poche pour perfusion ou associée avec une thérapie d'accompagnement, le problème devient différent.(14)

Aucune manipulation de cytotoxiques ne peut être réalisée sans la connaissance parfaite de la présentation (poudre, liquide, dosage), du solvant de reconstitution (nature, volume) et des modalités de reconstitution, des conditions optimales de conservation, de la compatibilité avec le matériel utilisé (verre, poche pvc, filtres...).(15)

II.2.3 Stabilité des préparations spécifiques

Elle désigne la stabilité d'un médicament donné, dans un solvant donné, à une concentration donnée, dans un contenant donné, et dans des conditions de conservations précises(16).

II.3. Stabilité physico-chimique

II.3.1. Stabilité physique

Un médicament ne doit pas changer d'aspect, de forme, de couleur, etc., durant toute sa durée de validité. Très souvent, un changement physique sous-entend un changement chimique en aval. L'instabilité d'un médicament, physiquement, est souvent mise en évidence par la formation de cristaux dans la préparation, la perte en substances volatiles, la perte d'eau, l'absorption d'eau (ex : des poudres), le changement de la forme cristalline, le changement de la forme galénique.(17)

Les principaux processus de dégradation physiques sont :

- **Modification de la solubilité**

Apparaissent suite à des conditions de stockage inappropriées ou à l'addition d'une molécule supplémentaire modifiant le pH de la solution ou entraînant une précipitation suite à une interaction entre molécules.(18)

- **Adsorption et absorption**

Une préparation pharmaceutique peut être sujette à des interactions contenu/contenant avec les matériaux constitutifs des articles de conditionnement, phénomènes de sorption susceptibles d'évoluer dans le temps pendant la durée de conservation de la préparation. Ils sont essentiellement de deux 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. Si la molécule pénètre au sein du matériau, on parle alors d'absorption.(19)

L'adsorption est généralement due aux interactions de groupements fonctionnels du principe avec des sites de liaison ou d'ancrage à la surface du matériau. Même si le traitement de la surface des contenants en verre, par le blocage des fonctions silanols, peut éviter les interactions ioniques, cela ne peut pas éliminer celles de nature hydrophobe. L'adsorption sur des surfaces polymériques, cellulosiques ou plastiques est également très courante. 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 est basse, l'impact relatif sur la quantité disponible sera beaucoup plus important que si cette concentration initiale est plus élevée.(19)

L'absorption est un phénomène qui évolue de façon plus lente dans le temps, qu'il est beaucoup plus difficile de maîtriser que l'adsorption. Il est particulièrement rencontré avec les molécules à

caractère lipophile lors d'un contact avec des matériaux à structure amorphe prédominante comme le polychlorure de vinyle.(19)

- **Précipitation**

En solution, la précipitation d'un principe actif ou d'un excipient instable peut survenir à n'importe quel moment, et pas seulement à cause d'un problème de saturation dans le véhicule utilisé. La précipitation n'est pas nécessairement immédiate et sa cinétique dépend de nombreux éléments.(19)

- **Relargage**

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.(19)

II.3.2. Stabilité chimique

Un médicament doit garder sa composition chimique dans les limites fixées de sa durée de vie. Divers réactions d'hydrolyse, de photolyse peuvent avoir pour conséquence la dégradation du principe actif et donc la diminution de la concentration. Ceci aboutit à la formation de produits secondaires indésirables et dans la plupart des cas nocifs pour la santé du patient. Même si rarement constaté, les conservateurs et excipients peuvent aussi subir ces mêmes effets.(17)

La dégradation chimique est le processus de dégradation le plus fréquemment rencontrés. Elle est souvent le facteur critique qui limite la durée de conservation d'un produit pharmaceutique.(20)

Les principaux processus de dégradation chimique sont :

- **Hydrolyse**

L'hydrolyse est un procédé de solvation dans lequel les médicaments réagissent avec l'eau pour donner des produits de dégradation de composition chimique différente(21). C'est le mécanisme de dégradation du médicament le plus couramment rencontré, à la fois dans les formes liquides et les formes solides(22).

- **Oxydation**

La dégradation oxydative de médicaments est l'une des voies de dégradation commune, mais peut-être la plus complexe. Dans la majorité des cas, l'agent oxydant est l'oxygène moléculaire O₂, qui représente environ 21% de l'atmosphère(23). Dans une certaine mesure, le potentiel de dégradation oxydative peut être prédit théoriquement(24).

- **Réduction**

Rare dans les produits injectables. Citons cependant la réaction entre le cisplatine et l'aluminium.(25)

- **Photolyse**

Lors d'une exposition à la lumière du soleil, une décomposition des médicaments peut survenir. La vitesse de dégradation dépend de la concentration en principe actif, de l'intensité de la lumière et de la durée d'exposition. L'action de la lumière peut accélérer des réactions de photodégradation notamment à l'origine d'oxydation et/ou d'hydrolyse dues à la formation de radicaux libres, en particulier en présence de lumière à faible longueur d'ondes (ex. lumière UV).(26)

- **Racémisation et épimérisation**

Ce phénomène est limité, mais il peut éventuellement se produire et avoir des conséquences thérapeutiques pour les molécules chirales, avec une activité pharmacologique beaucoup plus importante pour un des énantiomères. Une racémisation ou une épimérisation peut entraîner une baisse de l'activité.(19)

II.4. Facteurs influençant la stabilité physico-chimique

II.4.1. La composition de la spécialité

Un même principe actif formulé avec des excipients différents peut présenter des durées de stabilité différentes. L'extrapolation d'une donnée de stabilité d'un principe actif d'une spécialité à une autre n'est donc possible que si la formulation est strictement identique, de plus la mise en forme galénique du principe actif peut influencer sa stabilité.(27)

II.4.2. La forme chimique du principe actif

Certains médicaments sont commercialisés soit sous leur forme neutre, nécessitant un solvant non-aqueux afin de les solubiliser, soit sous forme d'un sel permettant une meilleure solubilisation en milieu aqueux. À titre d'exemple, l'étoposide se comporte très différemment du phosphate d'étoposide. Il n'est donc pas possible d'extrapoler une donnée de stabilité de différentes formes chimiques du même principe actif.(27)

II.4.3. Solvants de dilution

En pratique courante, les solvants utilisés sont les solutions aqueuses de chlorure de sodium à 0,9 % (Na Cl 0.9%) ou de glucose à 5 % G (G 5%), plus rarement le Ringer lactate (RL). Ces solvants peuvent interagir soit par interaction directe soit par effet pH. Les solutions de glucose 5 % et les solutions de chlorure de sodium 0,9 % sont acides. Le Ringer lactate, dont le pH est compris entre 5 et 7, est composé de chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium di hydraté et lactate de sodium en solution aqueuse.(27)

II.4.4. Concentration en principe actif dans la solution

La concentration finale de la solution administrée est évidemment variable puisqu'elle est dépendante du protocole et du patient. Pour garantir la stabilité du produit fini, il est nécessaire de placer le principe actif à une concentration identique ou la plus proche d'une concentration pour laquelle la donnée de stabilité est connue.(27)

II.4.5. Conditions de conservation

II.4.5.1. Température

Si classiquement, la conservation au froid permet d'améliorer la durée de stabilité du produit fini, certains principes actifs voient leur stabilité compromise au froid, c'est le cas du 5-FU (5-Fluorouracil) qui précipite au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C)(28). Par ailleurs, certains auteurs préconisent la congélation, mais l'utilisation en routine s'avère difficile en raison des conditions de congélation/décongélation qui doivent être maîtrisées pour éviter la dégradation lors du processus.(29)

II.4.5.2. Exposition à la lumière

L'exposition à la lumière est également à prendre en compte pour les principes actifs photosensibles (comme la dacarbazine)(30). La photo dégradation des molécules photosensibles dépend à la fois de la longueur d'onde de la radiation lumineuse et de son intensité. La lumière solaire est la plus agressive(31). Cette notion d'exposition doit être corrélée au temps d'administration et au temps d'exposition. En effet, dans tous les cas, une substance photosensible doit bénéficier de conditions de stockage à l'abri de la lumière (AL). Cependant, si l'administration est courte, il est inutile d'utiliser des matériels d'administration opaques.

II.4.5.3. Contenant final

Les matériaux utilisés pour la fabrication des contenants des médicaments (poches, perfuseurs, ...) peuvent être à l'origine d'interactions avec les solutions mises à leur contact. Différents matériaux plastiques peuvent interagir avec la solution du principe actif. Deux types de phénomènes doivent être considérés :

- les interactions dans le sens contenu-contenant qui consistent en la fixation plus ou moins importante des principes actifs sur les matériaux (adsorption et absorption) résultant en une diminution de la dose injectée,
- les interactions dans le sens contenant-contenu qui consistent en une migration d'un du matériau dans la solution médicamenteuse. Ce phénomène, beaucoup plus grave, se produit par exemple avec des solvants non aqueux qui, en présence de polychlorure de vinyle (PVC), entraînent le relargage dans la solution de plastifiants, notamment le di-2-ethylhexyl phtalates (DEHP) hépatotoxiques.(32)

Ces différents éléments indiquent qu'il n'est pas possible d'extrapoler les données de stabilité d'un contenant à l'autre. Les différents matériaux utilisés pour les contenants sont les suivants :

✓ Le verre

Le verre est un solide non cristallin, constitué d'un mélange d'oxydes. Ses avantages sont l'inertie chimique, la transparence, l'imperméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau. Les inconvénients du verre sont : son poids, sa fragilité, son encombrement et sa difficulté à être manipulé.

✓ **Le polyéthylène (PE)**

Le PE est translucide, inerte, facile à manier. Il existe différents polyéthylènes classés en fonction de leur densité. On distingue deux familles : le PE de basse densité plus souple (exemple : poche Ecoflac®) et le PE de haute densité plus rigide. Ses avantages sont une basse perméabilité à la vapeur d'eau, une absence de relargage de plastifiants dans la solution, une grande inertie chimique (adsorption, absorption et perméation réduites), un faible poids et une élimination sans risque pour l'environnement.

✓ **Le polypropylène (PP)**

Le PP est un polymère résistant qui n'absorbe pas l'eau et qui possède les mêmes avantages que le PE .

✓ **L'Ethylvinylacétate (EVA)**

L'EVA est un matériau perméable à l'évaporation ce qui peut poser problème à température corporelle. L'évaporation d'eau se traduit par une augmentation de la concentration pouvant masquer une perte non négligeable en principe actif lors d'étude de stabilité. (32)

✓ **Le polychlorure de vinyle (PVC)**

Le PVC est un matériau dit « amorphe », dont les longues chaînes en désordre permettent aux molécules de médicaments de s'inclure progressivement dans le matériau polymérique. De plus, le principal inconvénient du PVC est de contenir du DEHP comme plastifiant qui peut être relargué en présence de solvants non aqueux.(32)

✓ **Le polyoléfine (POF)**

Les polyoléfines sont une famille de matières plastiques regroupant entre autres le PE et le PP .

✓ **L'élastomère**

Les élastomères sont des matériaux très élastiques et très utilisés dans la composition des diffuseurs portables où cette propriété va permettre une régulation du débit.(32)

II.4.5.4. Incompatibilités

✓ **Filtration**

Les constituants des filtres (ester de cellulose, nylon) utilisés lors de la préparation des solutions peuvent provoquer des interactions avec certaines molécules comme la vincristine qui est adsorbée sur une membrane de cellulose.(32)

✓ **Aluminium**

L'aluminium contenu dans certaines aiguilles utilisées au moment de la reconstitution de la préparation est incompatible avec certaines molécules et notamment les sels de platine. (32)

Chapitre III:

*Pratique quotidienne en
pharmacie à usage interne*

III.1. Circuit de préparation des anticancéreux :

Le circuit a été classiquement découpé en trois grands processus (prescription, reconstitution et administration), impliquant trois catégories de professionnels de la santé (médecins, pharmaciens et préparateurs, infirmiers).

Le circuit peut être schématisé comme suit :

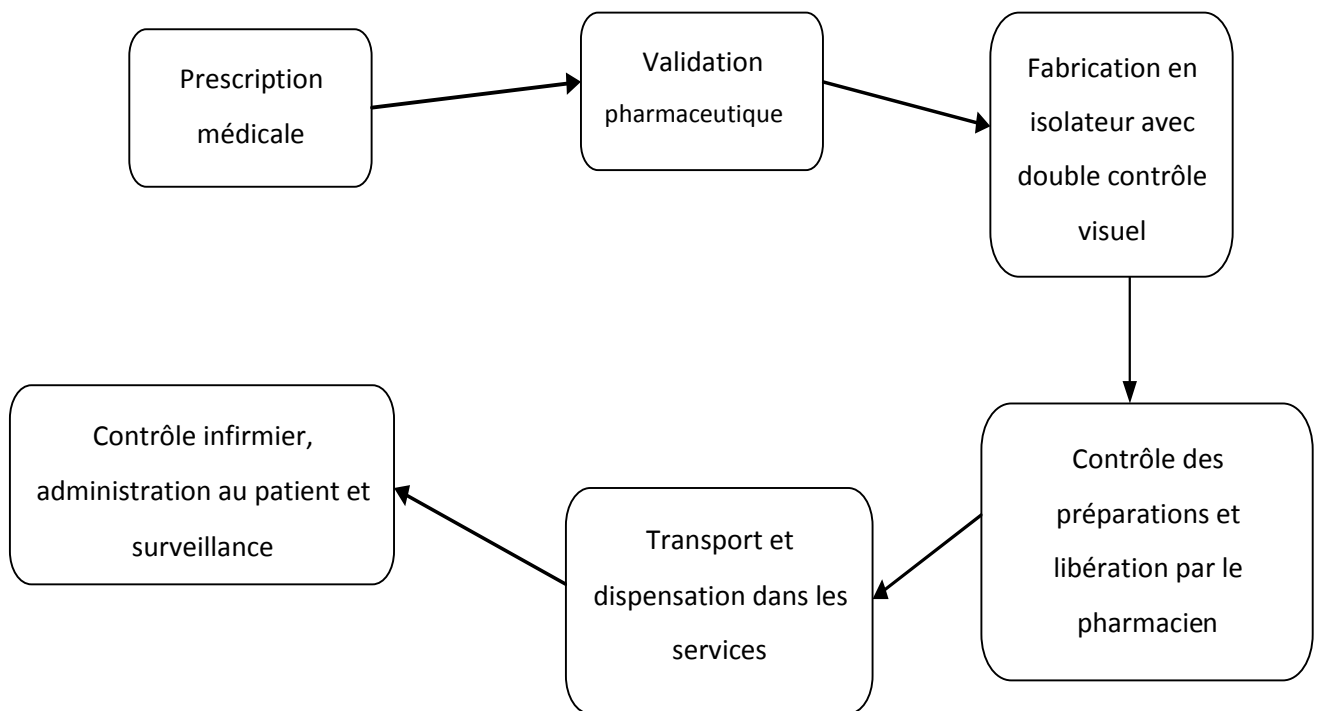


Figure III.1. Schématisation du circuit des chimiothérapies.

➤ Prescription

La prescription des médicaments anticancéreux diffère des autres prescriptions par le nombre important d'éléments qu'elle doit renseigner. Elle est généralement nommée protocole de chimiothérapie. Elle contient la liste des médicaments prescrits et leur dosage :

- Un ou plusieurs médicaments cytotoxiques avec leur posologie .
- Administration des adjuvants de cancérologie : solutés d'hydratation, antiémétique, Corticoïdes, des facteurs de croissance.

Le protocole de chimiothérapie doit également indiquer le nombre de jours et la périodicité des perfusions. Dans la majorité des cas les molécules perfusées le premier jour de chimiothérapie diffèrent de celles qui seront perfusées les jours suivants. Ces différentes séquences sont habituellement nommées cure de chimiothérapie.(33)

La prescription contient des renseignements sur le malade : nom, prénom, âge, taille, poids, surface corporelle, historique des prescriptions.

➤ Validation pharmaceutique

Le pharmacien analyse la prescription (respect de l'indication, intervalle libre, poids....) et valide l'ordonnance. Il décide de sa mise en production (éditions des fiches de fabrication et des étiquettes), après avoir reçu l'accord médical.(34)

➤ Préparation

La production des préparations de chimiothérapie fait suite à une prescription médicale individuelle, basée sur la surface corporelle (calculée à partir du poids et de la taille) ou le poids du patient. Cette préparation magistrale conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) [2] se fait de façon extemporanée, au sein d'une Unité de Reconstitution Cytotoxique (URC) d'une pharmacie à usage intérieure (PUI) par un personnel formé à la manipulation des produits cytotoxiques et à la reconstitution de médicaments stériles).(35)

Elle est réalisée à la pharmacie en cas des préparations centralisée et elle est alors effectuée par des préparateurs sous contrôle pharmaceutique. Dans ce dernier cas, on trouve à la pharmacie des hottes, des isolateurs, et dans les cas les plus sophistiqués des Zone à Atmosphère Contrôlée(ZAC).(33)

La préparation des anticancéreux peut avoir lieu aussi dans le service de soins ou elle est réalisée par le personnel infirmier dans un local généralement distinct de la salle de soins et sous hotte à flux laminaire ou isolateur.(33)

➤ Contrôle des préparation et libération

Quand la préparation est terminée, des contrôles qualitatifs et quantitatifs sont alors mis en œuvre sur les perfusions par le biais de différentes techniques analytiques afin de garantir la nature et la concentration de la molécule présente dans la poche ainsi que la recherche de produit de dégradation. Les préparations sont ensuite libérées par le pharmacien responsable de l'Unité Centralisée Préparations Cytotoxiques et délivrées au service pour être administré au patient.(35)

➤ Transport

Le transport de ces préparations s'effectue de la PUI au service de soins par une équipe dédiée à cette action, avec des heures de passage fixes.(34)

➤ Administration

Elle a lieu dans les services de soins d'hospitalisation traditionnels ou d'hospitalisation de jour, elle est effectuée par le personnel infirmier. Selon les établissements, c'est le même infirmier qui reconstitue et administre les traitements. L'administration peut s'effectuer d'après la prescription ou d'après le plan de soins infirmiers.(33)

III.2. Unités centralisées destinées à la préparation des cures de chimiothérapie

III.2.1 Définition

Le risque de contact avec les cytotoxiques (projection, piqûre accidentelle, bris de flacons, inhalation,..) est très important pendant l'étape de reconstitution des flacons. La centralisation des préparations de chimiothérapie dans des unités spécifiques, sous responsabilité pharmaceutique, a permis de réduire l'exposition du personnel dans les unités de soins ainsi qu'un gain de temps infirmier. Cette mesure a été généralisée grâce au plan cancer 2003 – 2007 et au décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la Sécurité sociale. Ces unités centralisées se doivent répondre aux lignes directrices des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) en ce qui concerne les locaux, les équipements, et le personnel. Les locaux sont donc dédiés et comprennent des ZAC définie en fonction de leur niveau de contamination particulière et microbiologique.(36)

Tableau III.1 Caractéristiques particulières des ZAC.

Classe	En repos		En activité	
Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à :				
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

- ✓ La ZAC de classe A correspond au site de préparation : isolateur des cytotoxiques et hotte à flux d'air laminaire vertical (si l'environnement immédiat est de classe B ou C).
- ✓ Les ZAC B, C et D correspondent aux environnements immédiats de la ZAC A.(36)

III.2.2 Avantage et inconvénient

La littérature nous donne de nombreux arguments favorables à la centralisation des préparations de la chimiothérapie. En effet, de nombreux auteurs et diverses recommandations préconisent depuis quelques décennies la préparation des chimiothérapies à injecter, dans des unités centralisées de reconstitution rattachées au service Pharmacie. Cette centralisation est particulièrement justifiée dans les hôpitaux où les préparations sont très nombreuses (Indice de Contact Cytotoxique (ICC) >3) et où la structure s'y prête. L'unité de reconstitution centralisée est alors équipée soit d'un isolateur, soit d'une ou plusieurs hottes à flux d'air laminaire vertical.(37)

Le calcul de l'ICC permet d'apprécier l'importance du contact avec les substances anticancéreuses et donc le niveau d'exposition du personnel. Bien que cet indice n'ait qu'une valeur indicative, non scientifiquement établie (et ne tenant pas compte de la toxicité propre des produits utilisés), il permet cependant une approche.

Chapitre III----- Pratique quotidienne en pharmacie à usage interne

Les principaux intérêts de la manipulation centralisée des anticancéreux

Sont(38):

- ✓ la protection du manipulateur (Préparation en enceintes ventilées ; équipement de protection individuelle; formation aux gestes de préparation) .
- ✓ la protection du produit (travail en zone d'atmosphère contrôlée).
- ✓ la protection de l'environnement (filtration de l'air avant rejet dans l'atmosphère ; gestion des déchets).
- ✓ l'assurance qualité (Validation pharmaceutique de toutes les prescriptions ; procédures de travail ; traçabilité ; évaluations des pratiques ; actions correctives)
- ✓ la centralisation de l'information (sur les produits, la prescription, la préparation)
- ✓ l'intérêt économique.

Ces structures centralisées au sein des pharmacies hospitalières permettent la conservation de la qualité du médicament à toutes les étapes, la limitation des coûts et des erreurs de dosage par une présentation prête à l'emploi, un gain de temps infirmier, une économie de médicaments par la lutte contre le gaspillage et la mauvaise conservation des médicaments dilués(39).

Ces structures doivent répondre à certaines exigences (33) :

- des locaux spécifiques dédiés à la reconstitution des cytotoxiques.
- personnels formés en nombre limité ; alors que dans les unités de soins, les infirmiers ont des missions diverses.
- obligation d'obtenir une prescription nominative pour lancer la préparation.
- validation pharmaceutique en temps réel.

Toutefois, ces structures ne sont pas sans inconvénients (33):

Les préparations sont exigées généralement au même temps, dans le cas des hospitalisations de jour, on peut observer un pic d'activité le matin ce qui ne diminue pas les erreurs dues à la surcharge de travail. De plus, ce pic peut se traduire par l'attente des patients cancéreux etne demande de rapidité des préparations par les services de soins. (33)



Figure III.2 : Unité de préparation des chimiothérapies.

III.3. Rôle du pharmacien

Les soins de support en cancérologie nécessitent la mise en commun de compétences variées. Au travers de ses connaissances du médicament, le pharmacien est le « partenaire naturel » des médecins qui prescrivent et des soignants qui administrent les produits pharmaceutiques aux patients. Une des raisons de l'implication des PUI dans les problématiques de stabilité et d'incompatibilité est le contexte réglementaire. En effet, les préparations sont effectuées sous la responsabilité des pharmaciens dans le respect des BPP. Celles-ci précisent, en plus des conditions de préparation, que la prise en compte des problématiques de stabilité fait partie intégrante des missions du pharmacien hospitalier (Chapitre II des BPP : « À côté des missions et exigences mentionnées ci-dessus, le pharmacien a d'autres attributions telles que [...] : Le contrôle de la stabilité des produits »). À la sortie de la PUI, la date et l'heure limite d'utilisation figurent sur l'étiquette de la préparation. Elle ne correspondent pas à celles fournies par le laboratoire qui reflète la stabilité du médicament non reconstitué. Elle correspond à la stabilité spécifique de cette préparation. C'est le pharmacien qui est donc responsable de la conformité de cette stabilité. Selon le chapitre I des BPP : « La date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité ». Le rôle du pharmacien hospitalier est donc clairement établi.(40)

Les données de stabilité des médicaments, en particulier des anticancéreux, sont donc des informations indispensables dans la pratique quotidienne du pharmacien hospitalier. Cependant, l'inquiétude principale des laboratoires est le risque microbiologique éventuel lié aux étapes de préparation. Dorénavant, toutes les étapes de la préparation des chimiothérapies sont réalisées à la PUI par du personnel formé à ces gestes. Ces préparations sont réalisées sous la responsabilité du pharmacien dans le respect des BPP, dans des URC, placées dans

Chapitre III----- Pratique quotidienne en pharmacie à usage interne

des ZAC. Le risque microbiologique est donc contrôlé, les préparations finales étant stériles. Le problème principal correspond plus au risque de dégradation du produit par les réactions physico-chimiques et les réactions d'incompatibilités détaillées précédemment. Le pharmacien doit donc réussir à maîtriser ces paramètres. Cependant, les renseignements fournis par les laboratoires pharmaceutiques sont la plupart du temps insuffisants ou en inadéquation avec l'utilisation de ces médicaments en routine. Les professionnels de santé sont poussés à chercher des études de stabilité réalisées par leurs pairs ou à réaliser leurs propres études de stabilité. Pour que ces dernières aient suffisamment de crédibilité scientifique, ils doivent déterminer les critères de base de stabilité (recommandation de l'OMS, ICH). Les informations issues de ces études permettent par la suite d'enrichir les bases de données scientifiques disponibles. (40)

Chapitre IV:

**Etude de stabilité et
recommandations**

IV.1. Aspect réglementaire des études de stabilité

Les études de stabilité sont réalisées selon les lignes directrices internationalement reconnues qui définissent un certain nombre de conditions de réalisation des études.

L'ICH réunit les organismes de réglementation et l'industrie pharmaceutique pour examiner les aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments afin de s'assurer de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments. Elle réunit les autorités européennes dont l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA), des États Unis et du Japon. Parmi ses directives, l'ICH Q1 qui traite des tests de stabilité.

Cet ensemble de guide est inclus dans la thématique qualité et se subdivise en six chapitres :

ICH Q1 A(R2): « Essais de stabilité des nouveaux principes actifs et produits pharmaceutiques ».

ICH Q1 B: « Essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses ».

ICH Q1 C : « Essais de stabilité des nouvelles formes pharmaceutiques ».

ICH Q1 D : « Application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice aux essais de stabilité de nouveaux produits et substances pharmaceutiques ».

ICH Q1 E : « Evaluation des données de stabilité ».

ICH Q1 F : « Paquet de données de stabilité pour les demandes d'enregistrement dans les zones climatiques III et IV ».(Retiré en 2006)

Mais le principal guide est le Q1A (R2), puisqu'il offre un exemple des données de stabilité de base requises pour les nouvelles substances et les nouveaux produits médicamenteux.

Parallèlement aux travaux de l'ICH sur les études de stabilité, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rédige également son propre guide « Stabilitytesting of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical product » (2009). 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 (*Common Technical Document*), à savoir : une première partie qui traite du principe actif (PA) et une seconde qui développe le produit fini (PF). Par ailleurs, à l'intérieur même de ces deux parties, les chapitres traités sont quasiment identiques pour la partie « étude de stabilité ».(41)

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.(41)

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.38

Cf Annexe n°1 : Classification de l'OMS pour les conditions des études de stabilité dans le monde.

La Pharmacopée Européenne regroupe un ensemble de monographies mettant à disposition des méthodes analytiques validées et des normes concernant les impuretés de matières

premières. La Food and Drug Administration (FDA) présente pour la première fois en 1984 les premières recommandations pour les études de stabilité [FDA, 2008].(42)

IV.2. Etude de stabilité des anticancéreux

IV.2.1. Test physique

➤ Aspect

L'examen visuel permet de détecter la formation de particules ou le changement de la couleur initiale de la solution. L'examen doit être bien défini et normalisé, et au minimum s'accorder aux monographies de la pharmacopée correspondante. Pour la formation de particules visibles, la méthode d'examen optique doit être effectuée conformément à la pharmacopée européenne. Le compteur de particules (obstruction de lumière) et l'analyse microscopique ou une analyse d'image peuvent également être utilisés et ce sont des prédicateurs utiles de la stabilité physique (évolution de la taille, la forme et le nombre de particules).(40)

Cependant, ces méthodes ne sont pas facilement disponibles dans la plupart des laboratoires hospitaliers. Le Changement de couleur peut être également difficile à évaluer, car les spécifications des monographies de médicaments peuvent donner des indications telles que "légèrement jaune incolore" à l'essai de solubilité. En outre, les différences de coloration entre les lots commerciaux ne sont pas rares.(40)

➤ 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. 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.(19)

➤ Couleur

Une solution pharmaceutique colorée ne doit pas voir de modification de sa coloration, tout au long de sa conservation. La coloration d'une solution peut être évaluée soit à l'œil nu, soit par spectrophotométrie visible.

La monographie « 2.2.2. Degré de coloration des liquides », de la Ph. Eur décrit deux procédés pour apprécier le degré de coloration des liquides dans les teintes brunes, jaunes et rouges. Il s'agit d'apprécier, à l'œil nu, des nuances à la lumière diffuse du jour par rapport à des solutions témoins réalisées selon le protocole décrit dans la monographie. (19)

➤ Limpidité

Une solution est une préparation liquide monophasique dans laquelle les substances actives et excipients sont a priori totalement dissous.

Si, pour certaines solutions, le nombre de particules restant en suspension a peu d'importance, pour d'autres, et notamment pour les solutions parentérales, ces notions de limpidité et d'absence de particules sont obligatoires. En effet, selon la Ph. Eur « les solutions injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et

pratiquement exemptes de particules ». Deux types de particules sont aujourd'hui répertoriés à la Ph. Eur. : les particules visibles ($\geq 50 \mu\text{m}$) et les particules non visibles, définies par 2 tailles (seuil $10 \mu\text{m}$ et $25 \mu\text{m}$).

Le test de limpidité dans les études de stabilité a pour but de vérifier qu'un produit est bien totalement dissous et qu'il ne précipite pas lentement après la préparation. La modification de l'aspect au cours du temps signifie une altération de la préparation et permet de mettre en évidence l'apparition d'un trouble ou d'un précipité.(19)

IV.2.2. Test chimique

➤ Détermination du pH

Les solutions pharmaceutiques sont souvent obtenues par solubilisation d'une substance active à un pH donné. En effet, le pH peut permettre d'obtenir une forme ionique d'une fonction acide ou basique, facilitant la solubilisation. Le pH peut également être fixé pour permettre une tolérance de la forme pharmaceutique. En effet, certains pH sont incompatibles avec certaines voies d'administration.(19)

Lors de la conservation, plusieurs causes peuvent induire une modification de pH :

- ✓ une dégradation du PA lui-même,
- ✓ une dégradation d'un excipient, une interaction contenant/contenu,
- ✓ la diffusion du gaz carbonique ambiant à travers le conditionnement.

Ainsi, toute modification du pH marquera une modification de la solution initiale préparée.

Il existe deux systèmes pour mesurer le pH : le papier pH et le pH-mètre. Cependant, dans le cadre d'une étude de stabilité, la technique du papier pH n'est pas adaptée en raison de son manque de sensibilité. (19)

➤ Osmolarité/Osmolalité

L'osmolarité est la concentration de molécules osmotiquement actives par unité de volume. Elle se différencie de l'osmolalité qui est la quantité de molécules osmotiquement actives par unité de masse. On entend par molécule osmotiquement active, tout élément (Ion, molécule) capable d'attirer les molécules d'eau au travers d'une membrane. Cette force d'attraction est appelée pression osmotique. En pratique, l'osmolalité est une façon globale de mesurer la contribution des différents solutés, présents dans une solution, à la pression osmotique de cette solution. Elle fait l'objet de la monographie « 2.2.35. Osmolalité » de la Ph. Eur.

Dans certaines situations, il est avantageux de préparer une solution iso-osmolaire au sang. Cette solution est alors dite isotonique. Cette propriété est recherchée pour une meilleure tolérance des solutions injectables,.. etc. Une solution qui ne se dégrade pas, conserve une osmolarité constante. Dans le cadre d'une étude de stabilité, la mesure de l'osmolarité peut être considérée comme un paramètre complémentaire permettant de confirmer une stabilité chimique qui devrait être mise en évidence par l'analyse du principe actif et le suivi des produits de dégradation.(19)

Dans le cadre des études de stabilité, l'appareillage le plus approprié est un osmomètre. Les osmomètres commercialisés actuellement pour des applications en milieu hospitalier déterminent l'osmolarité des solutions par mesure de l'abaissement cryoscopique,

c'est-à-dire la diminution du point de congélation généré par les espèces chimiques en solution. L'osmolarité d'une solution peut être calculée à partir de la valeur de l'abaissement cryoscopique (Δc) donnée par l'équation suivante :

$$C_{osm} = -(\Delta c/k_c) \times 1000$$

C_{osm} : Osmolarité en mOsm/kg

K_c : Constante cryoscopique ($K_c = 1,86$ pour une solution aqueuse)

Δc : abaissement cryoscopique en °C

IV.3. Méthodes analytiques utilisées dans les études de stabilité

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.(19)

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 LC mode inverse étant donné que la plupart des composés à analyser possèdent un caractère hydrophobe. En outre, la chromatographie en phase liquide est souvent un des rares équipements présents dans les pharmacies hospitalières quand elle n'est pas le seul. C'est pourquoi, la LC et plus particulièrement la LC en mode inverse doit constituer une méthode de premier choix lorsqu'une étude indicatrice de stabilité doit être entreprise. Si le choix de la technique est d'abord dicté par l'appareil à disposition, il est également étroitement lié aux propriétés physico-chimiques des composés à doser. Ces dernières vont également orienter le choix du détecteur à utiliser pour le dosage.(19)

IV.3.1. Méthode de séparation

➤ Chromatographie haute performance liquide

HPLC est une méthode de séparation des constituants d'un mélange complexe. Un fluide appelé phase mobile parcourt un tube appelé la colonne. Cette colonne peut contenir des granules poreux (colonne remplie) ou être recouverte à l'intérieur d'un film mince (colonne capillaire).(19)

Dans les deux cas, la colonne est appelée phase stationnaire. À l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne, où il se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers la colonne.

Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange, appelés généralement les solutés, sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne. De ce phénomène appelé rétention, il résulte que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont différentes. Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés.

Un détecteur placé à la sortie de la colonne, couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. En effet, il dirige sur un enregistreur un signal constant appelé ligne

de base en présence du fluide porteur seul. Au passage de chaque soluté séparé, il conduit dans le temps à l'enregistrement d'un pic.

Dans des conditions chromatographiques données, le temps de rétention (temps au bout duquel un composé élué de la colonne est détecté) caractérise qualitativement une substance. L'amplitude des pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et le prolongement de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté.(19)

➤ **Electrophorèse capillaire**

Une alternative aux techniques chromatographiques est la 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 au 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 la taille », sous l'action d'un haut champ électrique.(19)

➤ **Chromatographie sur couche mince à haute performance**

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 (HPTLC). Les mécanismes de séparation mis en jeu en HPTLC sont les mêmes que ceux impliqués en chromatographie liquide. 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. 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 minutes. 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. Une de ces principales limites est sa faible sensibilité et un pouvoir quantitatif limité.(19)

➤ **Electrochromatographie capillaire**

L'électrochromatographie capillaire (CEC), comme son nom l'indique, conjugue deux techniques de séparation : la LC et la CE. 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. 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 hydro organique. 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 leurs 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 thermostabilisation du capillaire est plus difficile dans le cas de la CEC à cause de 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 jeu 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).(19)

Du fait de sa complexité, la CEC n'est envisagée comme technique potentielle pour une méthode indicatrice de stabilité, que lorsque la LC et la CE ne peuvent pas être employées.(19)

IV.3.2. Méthodes de détection

Les méthodes de détection utilisées sont des méthodes spectrophotométriques parmi lesquelles on retrouve:

- ❖ Spectrophotométrie UV-visible ;
- ❖ Spectrophotométrie infrarouge (IR) ;
- ❖ Spectroscopie Raman .

Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-visible

✓ Principe

Cette technique de spectrophotométrie met en jeu des photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'UV, du visible ou du proche IR. Lorsqu'une molécule isolée absorbe un photon de l'UV-visible, l'énergie correspondante est captée par un ou plusieurs de ces électrons superficiels. L'énergie captée au cours de l'absorption du photon peut être restituée par divers processus qui se font avec émission de photons.(43)

Cette méthode apporte peu d'informations structurales cependant, elle a beaucoup d'applications en analyse quantitative via l'exploitation de loi de Beer-Lambert.

Soit une radiation monochromatique de longueur d'onde fixe traversant un échantillon d'épaisseur l , la loi de BeerLambert montre qu'il existe une proportionnalité entre le signal mesuré (A) et la concentration du soluté (C) .

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

A : absorbance ;

ϵ : coefficient d'absorption molaire ;

l : largeur de cuve en cm ;

C : concentration molaire de la solution.

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.(43)

Spectrophotométrie infrarouge

✓ **Principe**

Son principe est fondé sur l'interaction entre les radiations de la source lumineuse IR et les liaisons chimiques. Avec un spectromètre, cette absorption du rayonnement infrarouge par l'échantillon est mesurée en fonction de la longueur d'onde (sous la forme de nombres d'ondes, typiquement de 4000 à 600 cm^{-1}). (44)

Le résultat est un spectre qui donne une "empreinte chimique" distinctive qui peut être utilisée pour visualiser et identifier des échantillons organiques et inorganiques. (44)

Spectrophotométrie Raman

✓ **Principe**

C'est une méthode d'analyse fondée sur la diffusion de la lumière par une substance soumise à un rayonnement lumineux monochromatique de grande intensité (généralement fourni par une source laser) et sur l'analyse des déplacements de fréquences dans le spectre de diffusion. (43)

La spectrométrie Raman est complémentaire de la spectrométrie infrarouge car elle repose également sur l'étude des vibrations moléculaires. (43)

IV.4 Intérêt pharmaco-économique

Les reliquats d'anticancéreux peuvent être une source de gaspillage dans les établissements de santé, et entraîner des coûts de pertes considérables. Cette problématique a soulevé dans de nombreux pays et il existe des publications détaillant les bénéfices de la mise en place de techniques visant à limiter les pertes. Parmi ces méthodes, on retrouve notamment (45):

- les arrondis de dose,
- le partage de flacon,
- la gestion du flux de patients dans les établissements de santé.
- la réalisation d'études de stabilité : permet d'augmenter la durée de conservation de certaines préparations, ainsi que la réutilisation de reliquats.

Cette dernière technique, fait l'objet de notre recherche bibliographique.

Chapitre V:

Bases de données disponibles

Les professionnels de santé et plus particulièrement les pharmaciens hospitaliers, peuvent se tourner vers plusieurs bases de données qui répertorient les publications traitant de la stabilité des produits médicamenteux et de leurs incompatibilités physico-chimiques. Ils peuvent ainsi aisément accéder aux résultats des travaux menés par d'autres équipes sur le plan national et international.

Les principales bases de données disponibles sont :

V.1. Handbook on injectable drugs (Trissel)

Appuyée par des publications évaluées par des pairs et publiées, le Handbook on Injectable Drugs est l'une des ressources les plus fiables de la pharmacie depuis plus de quatre décennies. Rédigé sous l'autorité éditoriale d'AHFS (americanhospitalformulary service) Drug Information et publié par l'ASHP (american society of health system pharmacist), il s'agit de la référence mondiale en matière d'informations sur la compatibilité et la stabilité IV. La 20ème édition du guide incontournable de l'industrie est récemment mise à jour avec les dernières informations, la liste complète du système de classification pharmacologique thérapeutique de l'AHFS, 27 nouvelles monographies et plus de 275 nouvelles références.(46)

La nouvelle édition du Handbook on Injectable Drugs de l'ASHP contient plus de 380 monographies, dont : Carbamazépine ; Délaflaxacinéméglumine ; méropénem-vaborbactam ; Acétate d'angiotensine II ; Daunorubicine-cytarabine liposomale ; Chlorhydrate de rolapitant ; trabectédine ; Létermovir ; et beaucoup plus ! Avec plus de 40 ans de détails précis et exacts, rien d'autre ne se rapproche pour fournir des informations sur la compatibilité, la stabilité, le stockage et la préparation des médicaments parentéraux.(46)

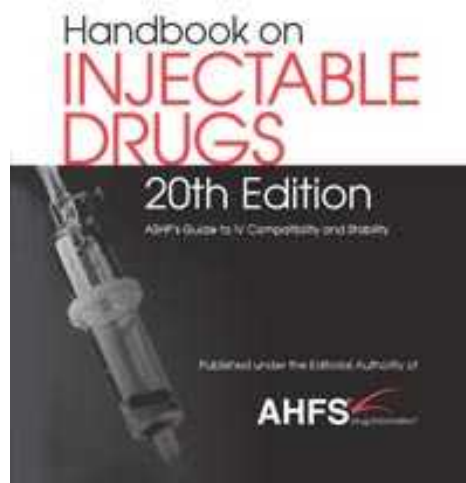


Figure V.1. Handbook on injectable 20th edition.

V.2. Base de données Micromedex® 2.0 par Thomson Healthcare

Elle regroupe aussi les données par principe actif, en monographies, ainsi que des recommandations à propos des modalités d'administration. Les monographies sont plus courtes, ce qui en fait une référence plus facilement utilisable en pratique que le Handbook.(47)

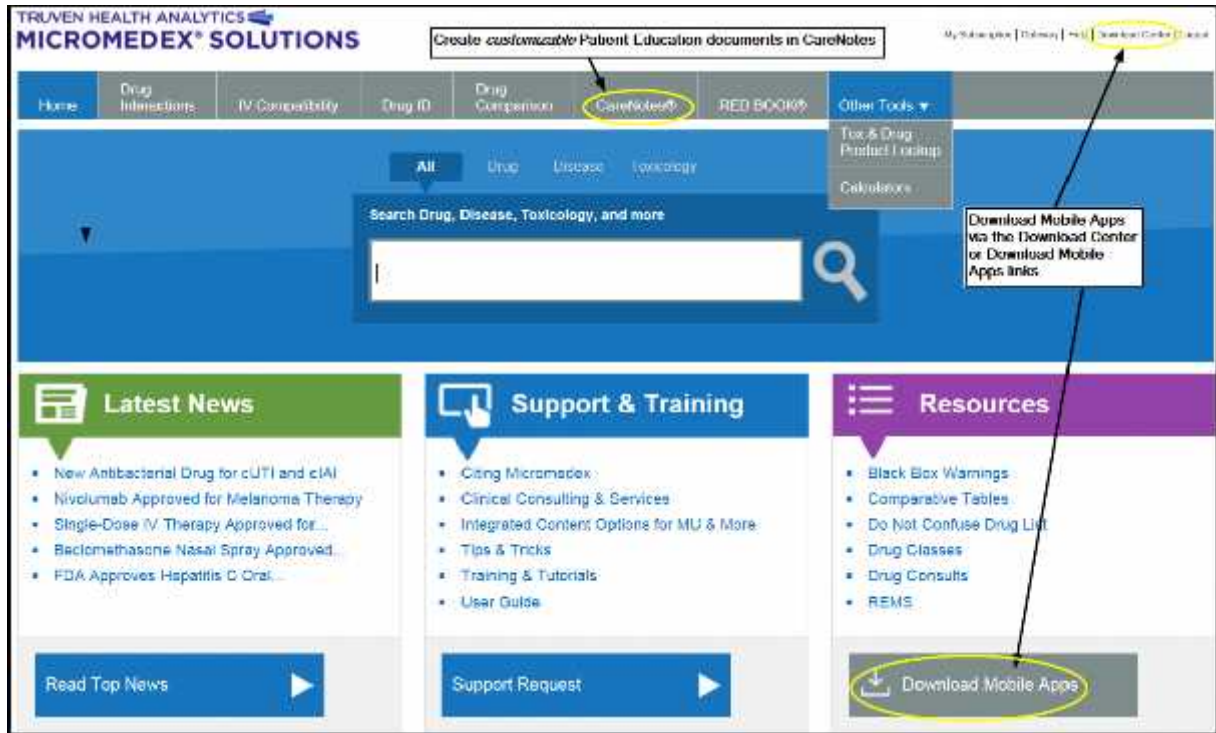


Figure V.2. Base de données stabilité Micromedex.

V.3. King Guide to parenteral admixtures

Sous forme papier depuis plus de 51 ans, une version est également accessible sur internet, utilisable sur ordinateur, tablette ou smartphone, mais payante. Chaque page de la base de données se présente sous forme de monographie comprenant les différentes données de stabilité connues et régulièrement mises à jour. Il est possible de consulter les derniers ajouts détaillés directement sur la page du site <https://www.kingguide.com/updates.html> «new & update page».(48)

Ainsi en 2022, 598 monographies , 98 nouvelles informations de compatibilités ont été complétées et 66 informations de stabilité ont été ajoutées, 13 nouveaux médicaments et 69 nouvelles références.(48)

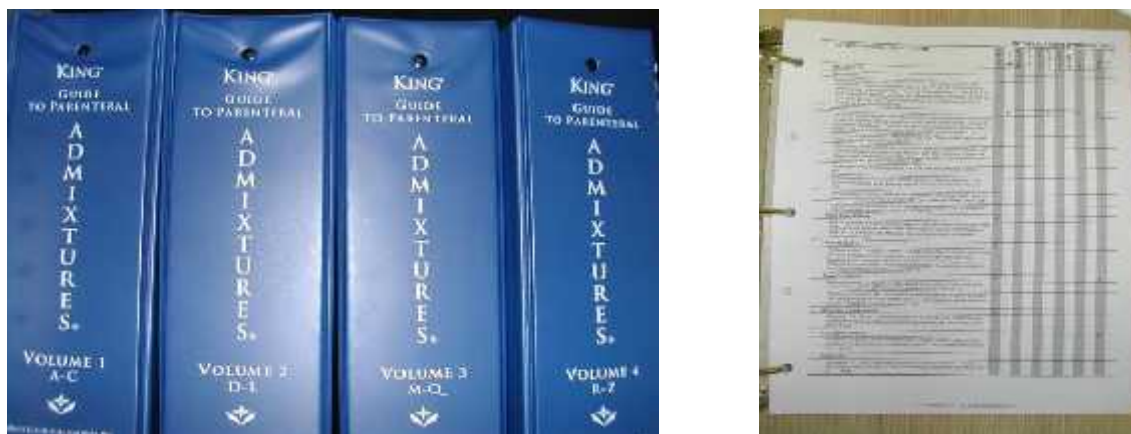


Figure V.3 : King Guide to parenteral admixtures.

V.4. Stabilis® : « stabilité et compatibilité des médicaments injectables »

Base de données européennes gratuite, disponible depuis 2008 sur le site internet www.stabilis.org est publié par Infostab (association française dont le but est la promotion de la bonne utilisation des médicaments injectables en milieu hospitalier : préparation, administration, stabilité et compatibilité).(49)

Stabilis® rassemble actuellement plus de 2704 références bibliographiques pour 780 monographies en 46 classes pharmacologiques dont 101 anticancéreux injectables.(49)

Les nouvelles molécules qui ont été introduites entre 2021 et 2022 sont 20 molécules dont trois anticancéreux injectables (Isatixumab, Pemetrexedisodiumhemipentahydrate, Lurbinectedin).(49)

Stabilis® possède plusieurs avantages en plus de son accessibilité (gratuité, disponibilité en 29 langues, utilisation de logo comme langage universel). La mise à jour est réalisée en continu, avec sur la page d'accueil les dernières molécules ajoutées ainsi que les dernières références bibliographiques citées. Ces références sont toujours accompagnées d'une cotation spécifique de la nature de la molécule concernée (cotation différente pour les composés de nature protéiques par exemple). Il existe plusieurs modes de recherche (par classe pharmacologique, DCI, auteurs...). Le site permet également de mettre en lien les équipes internationales qui enrichissent la base de données via un répertoire par pays et une carte interactive.(49)

Exemple : cas de cisplatine

STABILIS

Cisplatine

Structure chimique

ClPtCl(N)N

Noms commerciaux

Pays	Noms commerciaux
Albanie	Platin
Allemagne	Platin
Autriche	Platin
Belgique	Platin
Bulgarie	Platin
Canada	Platin
Chine	Platin
Corée	Platin
Espagne	Platin
France	Platin
Grèce	Platin
Inde	Platin
Italie	Platin
Japon	Platin
Malaisie	Platin
Mexique	Platin
Népal	Platin
Pakistan	Platin
Pologne	Platin
Roumanie	Platin
Russie	Platin
Slovaquie	Platin
Soudan	Platin
Taiwan	Platin
Turquie	Platin
Ukraine	Platin
USA	Platin
Vietnam	Platin

Stabilité des solutions

Icones	Concentration	Température	Exposition lumineuse	Temps	Stabilité	Nombre
[?][flacon]	0,166 mg/ml	30°C	[☀]	14	[☺]	147
[PVC][flacon]	0,6 mg/ml	20°C-24°C	[☀]	9	[☺]	164
[PVC][flacon]	0,1 mg/ml	25°C	[☀]	28	[☺]	3183
[PVC][flacon]	0,166 mg/ml	30°C	[☀]	14	[☺]	147
[PVC][flacon]	0,4 mg/ml	25°C	[☀]	28	[☺]	3183

www.stabilis.org - 21/04/2022 09:39 - Page 1

Facteur influençant la stabilité

Facteur	Impact	Stabilité	Nombre
[☀]	[➡]	[☺]	410
[☀]	[➡]	[☺]	3578
[☀]	[➡]	[☺]	301
[☀]	[➡]	[☺]	3578
[☀]	[➡]	[☺]	1729
[☀]	[➡]	[☺]	164
[☀]	[➡]	[☺]	742
[☀]	[➡]	[☺]	410
[☀]	[➡]	[☺]	409

Figure V.4 :Base de donnée Stabilis®

Chapitre VI:

synthèse des données de stabilité de quelques cytotoxiques injectables utilisés au niveau du CAC de Blida

Dans ce chapitre, nous avons fait une synthèse de données de stabilité de quelques médicaments anticancéreux injectables utilisés au niveau du centre anticancéreux (CAC) de Blida.

Pour répondre à cet objectif, nous avons :

- Etabli des listes des médicaments disponibles au niveau du CAC (DCI, dosage, solvant, contenant) ;
- Défini pour chaque molécule : le mécanisme d'action, l'indications et aussi formes et présentations ;
- Fait une synthèse des données de stabilité pour chaque molécule en utilisant comme source d'information les bases de données, tel que Stabilis[®], ainsi les articles et les revues scientifiques.

Le tableau ci-dessous représente une liste de quelques médicaments anticancéreux injectables utilisés au niveau du centre anticancéreux de Blida :

Tableau VI.1. Tableau regroupant quelques médicaments anticancéreux injectables utilisés au niveau du centre anticancéreux de Blida.

DCI	Dosage	Solvant	Contenant
Bléomycine	15mg/	NaCl 0.1%, G5%	PVC, PP , PE
Carboplatine	150mg 450mg	EPPI, G5%	Aluminium
Cisplatine	25mg/25ml 50mg/50ml	NaCl 0.1% G5%	Verre, PVC
Dacarbazine	100mg	NaCl 0.9%, EPPI	Verre
Doxorubicine	10mg/5ml 50mg/25ml	NaCl 0.9%	Verre
Epirubicine	10mg 50mg	NaCl 0.9%, G5%	PVC ,PP
Etoposide	100mg/5ml	NaCl 0.9%	Elastomère
5-Fluorouracile	250mg/5ml 500mg/10ml	NaCl 0.9%, G5%	Elastomère,EVA
Ifosfamide	1g	NaCl 0.9%, G5%	PVC, PE
Melphalan	50mg	NaCl 0.9%	PVC, PE
Oxaliplastine	50mg 100mg	G5%	PP, PVC,PE
Paclitaxel	300mg 100mg	G5%, NaCl 0.9%	POF, PE, PP,

A. Bléomycine

✓ Propriétés physicochimiques

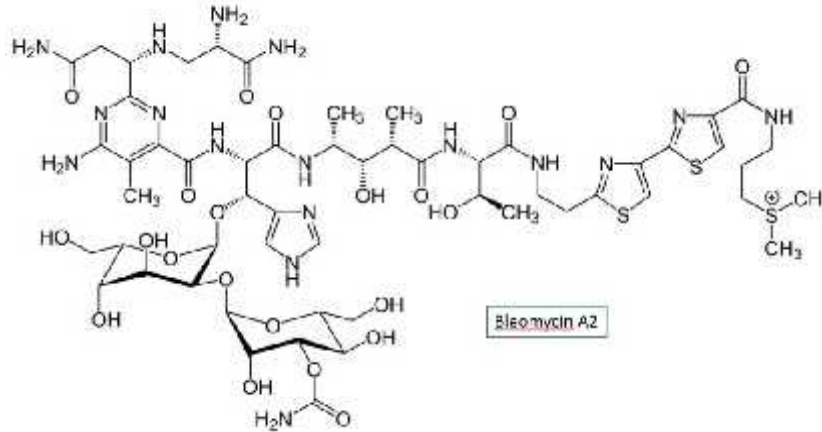


Figure VI.21. Structure de bléomycine.

Le nom chimique de bléomycine : (3-[[[2'-{(5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*S*)-15-{6-amino-2-[(1*S*)-3-amino-1-[[(2*S*)-2,3-diamino-3-oxopropyl]amino}-3-oxopropyl]-5-méthylpyrimidin-4-yl]-13-[[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-3-[[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-(carbamoyloxy)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxyméthyl) tétrahydro-2*H*-pyrane-2-yl]oxy]-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyméthyl) tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy] (1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]-9-hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-8,10-diméthyl-4,7,12,15-tétraoxo-3,6,11,14-tétrazapentadéc-1-yl]-2,4'-bi-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]amino}propyl)(diméthyl) sulfonium.

Le sulfate de bléomycine est un mélange d'antibiotiques glycopeptides isolés à partir d'une souche de *Streptomyces verticillus* et transformés en sulfates. Approximativement 60 % du mélange de bléomycine est représenté par la bléomycine A2, un complexe glycopeptidique. (91)

Le sulfate de bléomycine est facilement soluble dans l'eau, partiellement soluble dans le méthanol et insoluble dans l'acétone, le chloroforme, l'éther, l'éthanol et l'acétate d'éthyle. Il est soluble dans les solutions aqueuses dont le pH se situe entre 3,5 et 12. Cependant, il est hydrolysé dans des acides et des bases forts.

✓ Mécanisme d'action

La bléomycine est un agent scindant. L'action de la bléomycine repose sur une intercalation avec l'ADN simple et double brin donnant lieu à des ruptures de simple et double brin de

l'ADN, qui entraîne une inhibition de la division cellulaire, de la croissance et de la synthèse de l'ADN.(92)

✓ **Indication**

Le bléomycine est utilisée dans la prise en charge de : (92)

- cancers des organes génitaux externes,
- cancers du col de l'utérus,
- cancers du testicule,
- cancers otorhinolaryngologiques,
- lymphomes malins non hodgkiniens,
- maladies de Hodgkin,
- mésothéliomes pleuraux malins.

✓ **Forme et présentation**

La bléomycine se présente sous la forme d'une poudre blanche ou jaunâtre lyophilisée. La bléomycine pour injection est disponible dans un flacon en verre ordinaire. Chaque flacon contient du sulfate de bléomycine lyophilisé équivalant à 15 unités du bléomycine.

✓ **Stabilité des solutions diluées de bléomycine**

• **Température**

La solution reconstituée stable 24 heures entre +2°C et + 8°C (91). Par contre la solution diluée est stable 24 heures à température ambiante.

• **Exposition à la lumière**

Elle est également photosensible.(93)

• **Solvant**

La bléomycine est incompatible avec le glucose (94). Le solvant de dilution à utiliser est donc NaCl 0.9%. (95)

• **Contenant**

❖ **Dans le verre**

La stabilité du bleomycine à 0.3 et 3 mg/ml dans NaCl 0.9% est 24 heures entre 22°C -25 °C. (49)

A 3 mg/ml ,dans NaCl 0.9% cette stabilité est 24 heures entre 2°C - 8 °C. (49)

❖ **Dans PVC**

La stabilité dans le PVC et le solvant NaCl 0.9% à une concentration de 0.3 et 3mg/ml à des températures comprises entre 22°C -25°C est 24 heures. (49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité des solutions diluées de la bleomycine.

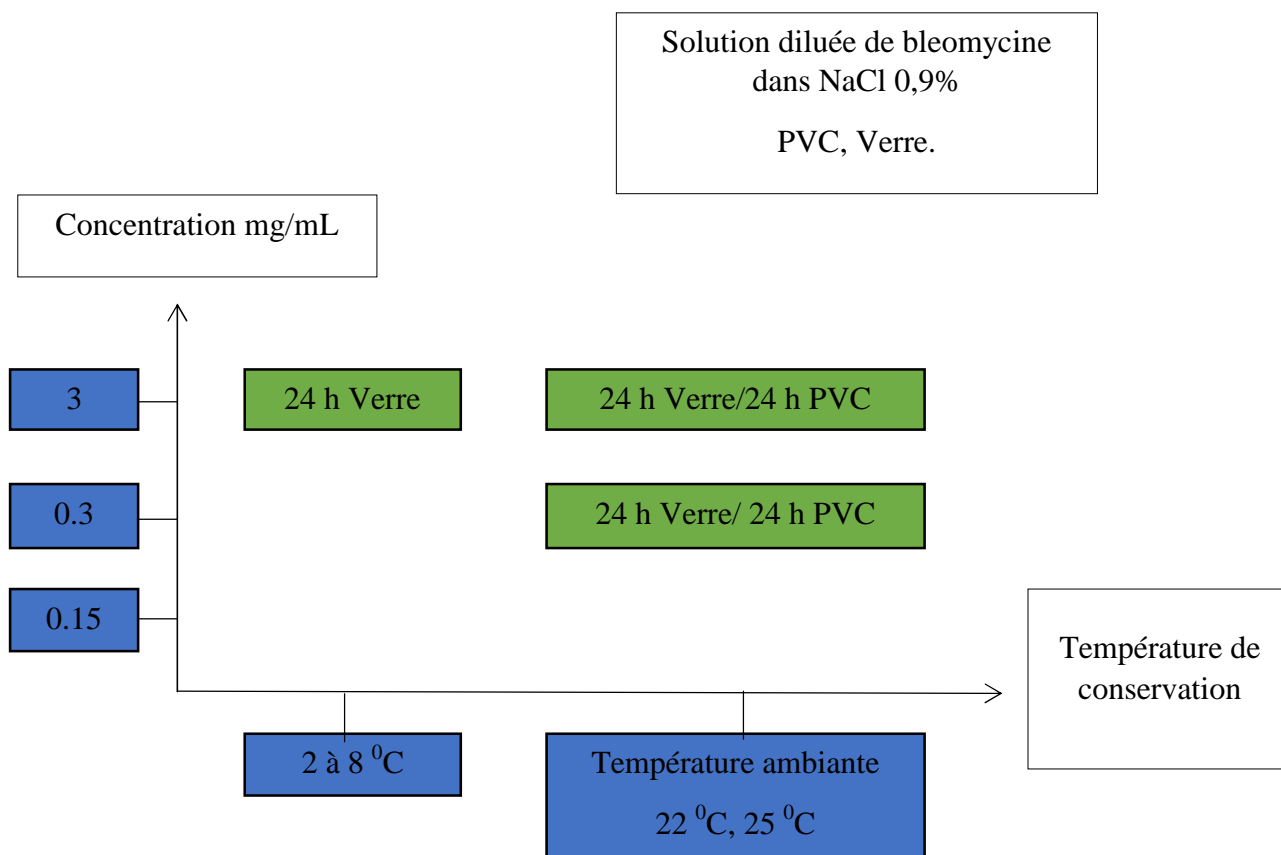


Figure VI.22.Données de stabilité en solution diluée de bléomycine.

B. Carboplatine

✓ Propriétés physicochimiques

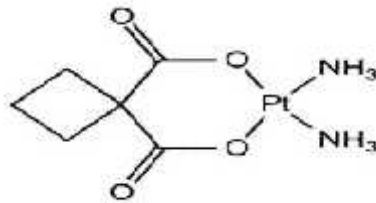


Figure VI.15. Structure de la carboplatine.

Le nom chimique de carboplatine :

- Platine, diammine{1,1-cyclobutanedicarboxylato (2-)-O,O'}.

La carboplatine est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, soluble dans l'eau à des concentrations inférieures à 15 mg/mL. Elle est pratiquement insoluble dans l'éthanol, le méthanol, l'acétone, l'acétonitrile et le diméthylacétamide. (77)

✓ Mécanisme d'action

La carboplatine est un agent alkylant, organoplatine et cytostatique dont les propriétés biochimiques sont similaires à celles du cisplatine. La carboplatine se fixe sur la molécule d'ADN en produisant des liaisons alkyles responsables de la formation de ponts entre les deux chaînes de la molécule ou entre les chaînes de deux molécules d'ADN adjacentes. La synthèse par réplication et la séparation ultérieure de l'ADN sont ainsi inhibées, de même que, secondairement, les synthèses de l'ARN et des protéines cellulaires. (78)

✓ Indication

La carboplatine possède de larges indications : (78)

- ✓ carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale,
- ✓ carcinome bronchique à petites cellules,
- ✓ carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures.

✓ Forme et présentation

La carboplatine injectable se présente sous forme de solution à diluer pour l'administration intraveineuse :

flacons en verre de couleur ambre de 5 mL, 15 mL, 45 mL et 60 mL. Carboplatine Injectable ne contient pas d'agent de conservation.

✓ **Stabilité des solutions diluées de carboplatine**

• **Température**

Kaestner(79) a suivi l'effet de la température sur des solutions diluées à 0,7 et 2,15mg/mL ; le solvant n'est pas précisé on peut supposer qu'il s'agit de glucose 5%, le seul solvant compatible. Ces solutions ont d'abord été conservées 84 jours au réfrigérateur, puis 24 heures à 25°C avant d'être replacées au réfrigératr pendant 3 à 7 jours, le tout à l'abri de la lumière. Le suivi des concentrations par HPLC a permis de conclure à la stabilité des solutions pendant toutes ces périodes.

• **Exposition à la lumière**

La dégradation du carboplatine est augmentée par l'exposition à la lumière(80). Il apparaît que la protection vis-à-vis de la lumière est indispensable quel que soit la concentration en carboplatine et l'exposition à la lumière.

• **pH**

Le pH optimal de stabilité est compris entre 4 et 6,5.

• **Solvant**

En présence d'ions chlorures, la carboplatine se dégrade en cisplatine (5 à 7% de perte en 24 heures), le solvant préférable est donc le G5% (55). Cependant Cheung ne conclue pas à une incompatibilité entre le NaCl 0,9% et la carboplatine (mécanisme lent).

• **Contenant**

❖ **Dans le verre**

La stabilité des solutions diluées de la carboplatine à 3.2 mg/ml dans le glucose 5% est de 30 jours à 25°C et à l'abri de la lumière.(49)

❖ **Dans PVC**

La stabilité dans le PVC des solutions diluées de la carboplatine à :

*0.25mg/ml dans le NaCl 0.9% à 25°C en présence de la lumière est de 24 heures. (49)

*2mg/ml dans le NaCl 0.9% à une température comprise entre 2-8°C en présence de la lumière est de 7 jours. (49)

*1mg/ml dans l'EPPI à 37°C et à l'abri de la lumière est de 14 jours. (49)

* 1mg/ml dans l'EPPI à 4°C et à l'abri de la lumière est 14j. (49)

❖ **Dans Aluminium**

La carboplatine présente une incompatibilité avec tout matériel d'injection contenant de l'aluminium avec pour conséquence la formation d'un précipité noir.(81)

❖ Dans élastomère

La stabilité dans l'élastomère et le solvant glucose 5 % et concentration 1mg/ml à des températures différentes : 4°C, 22°C et 35°C à l'abri de la lumière est 28j.(49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité des solutions diluées de carboplatine.

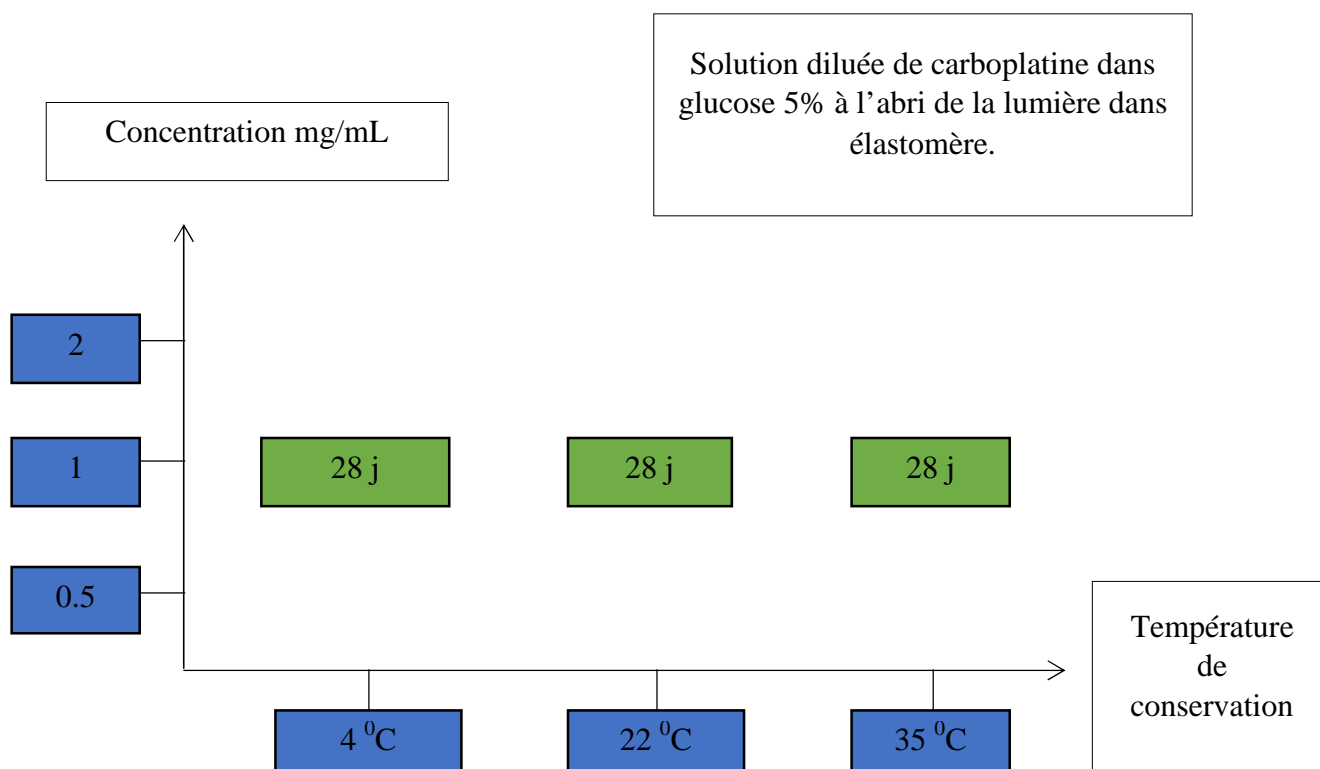


Figure VI.16. Données de stabilité en solution diluée de carboplatine.

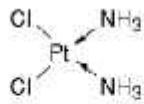
C. Cisplatine

✓ Propriétés physicochimiques

01/2008:0599

CISPLATINE

Cisplatinum



[PtCl₂(NH₃)₂]
[15663-27-1]

M_r 300,0

Figure VI.1. structure de la cisplatine.

Nom chimique de la cisplatine : (Cis-Diammine-Dichloroplatine)

La cisplatine est un complexe de métal lourd.

Caractère :

Poudre jaune ou cristaux jaunes à jaune-orangé, peu solubles dans l'eau, assez solubles dans le diméthylformamide, pratiquement insolubles dans l'alcool.

Le cisplatine se décompose en noircissant vers 270 °C.(50)

✓ Mécanisme d'action

La cisplatine est un anticancéreux puissant, il entre dans la cellule par diffusion passive à travers la membrane. La diminution de la concentration en ions chlorure facilite l'hydrolyse en complexes très réactifs. Les complexes très électrophiles peuvent réagir avec divers nucléophiles cellulaires, comme l'ARN, l'ADN et les protéines associées. La formation des liaisons entre l'ADN et la cisplatine entraîne une modification de la structure de la double hélice, ce qui perturbe la réplication et la transcription de l'ADN de la cellule tumorale.(51)

✓ Indications

La cisplatine est un anticancéreux majeur utilisé en poly chimiothérapie dans le traitement de nombreuses tumeurs (testicules, ovaires, col de l'utérus, sphère ORL, vessie, cancers épidermoïdes ...).(52)

✓ Formes et Présentations

Le pharmacien hospitalier dispose pour préparer les solutions injectables de cisplatine de trois conditionnements commerciaux possibles :

- Cisplatine 10mg/10ml : solution à diluer pour perfusion.
- Cisplatine 25mg/25ml : solution à diluer pour perfusion.
- Cisplatine 50mg/50ml : solution à diluer pour perfusion.

✓ **Donnés de stabilité des solutions diluées de cisplatine**

- **Température**

La réfrigération des solutions diluées à une concentration supérieure à 0,6 mg/ml provoque l'apparition d'une cristallisation réversible lentement à la chaleur. Pour les solutions de concentrations inférieures, elles peuvent être conservées au réfrigérateur pendant au moins 48 h.(53)

- **Exposition à la lumière**

Le taux de dégradation de la cisplatine augmente lors de l'exposition à la lumière.(54)

- **pH**

Le pH de stabilité optimale est compris entre 3,5 et 5,5 ; un milieu basique accroît l'hydrolyse de la molécule (53) ; le pH de la solution est le facteur déterminant de la stabilité de la cisplatine.(54)

- **Solvant**

Cette molécule ne doit pas être diluée uniquement dans du G5%, de l'eau ou du NaCl à 0,1% (53). La stabilité de la cisplatine dépend également d'un autre facteur, la concentration en ions chlorure du solvant utilisé. Les diluants possibles sont les suivants : G5%, NaCl 0,9%, mélange de G5% et NaCl 0,9%, mélange de G5% et NaCl 0,45% et mélange de G5% et NaCl 0,225%. Il apparaît qu'une concentration en ions chlorures inférieure à 0,3% entraîne la dégradation du cisplatine(53)(55). Le solvant le plus utilisé est donc le NaCl 0,9%.

- **Contenant**

❖ **En verre**

La stabilité des solutions diluée de cisplatine à 0.166mg/ml dans le NaCl 0.9% est de 14 jours à 30°C à l'abri de la lumière.(49)

❖ **En PVC**

La stabilité des solutions diluée de cisplatine à

*0.6mg/ml dans le NaCl 0.9% ou glucose 5% est de 28 jours à 20°C à l'abri de la lumière. (49)

* 0.1mg/ml dans le NaCl 0.9% est 28 jours à 25°C à l'abri de la lumière. (49)

* 0.166mg/ml dans le NaCl 0.9% est 14 jours à 30°C à l'abri d la lumière. (49)

* 0.4mg/ml dans le NaCl 0.9% est 28 jours à 25°C à l'abri de la lumière. (49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité en solution diluée de cisplatine.

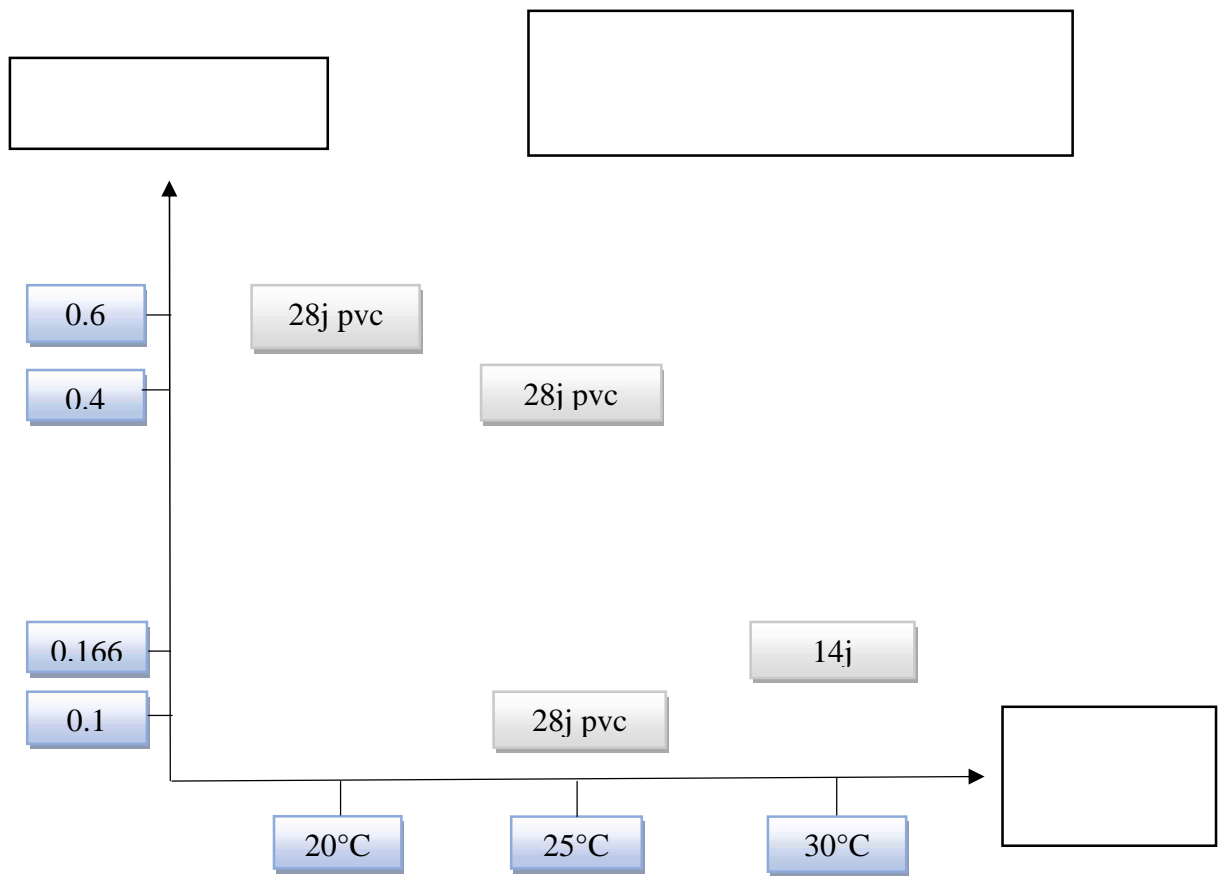


Figure VI.2. Données de stabilité des solutions diluées de cisplatine .

D. Dacarbazine

✓ Propriétés physicochimiques

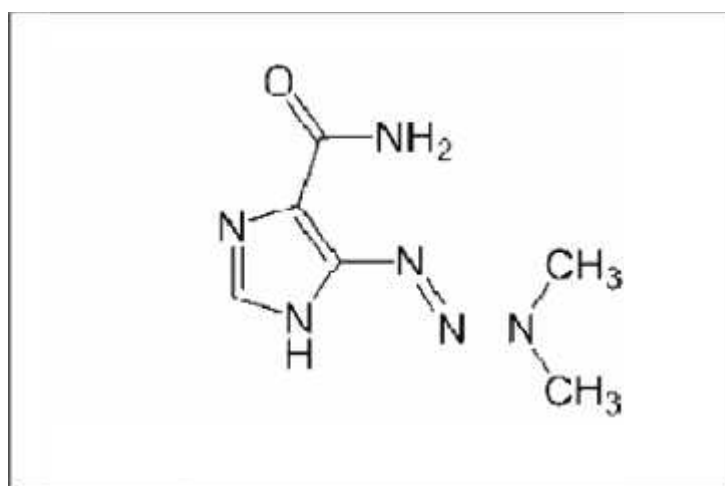


Figure VI.3. Structure de la dacarbazine.

Nom chimique : 5-(3,3-diméthyltriazeno)imidazol-4-carboxamide.

La dacarbazine se présente sous forme de microcristaux blancs à ivoire ou de solide cristallin blanc cassé, la solubilité est moins de 0,1 mg/ml.(56)

✓ Mécanisme d'action

Molécule alkylante affectant la synthèse de l'ADN et de ses bases puriques, après probable activation métabolique.(52)

✓ Indications

Ce médicament est indiqué dans le traitement de :

- Lymphomes non hodgkiniens,
- mélanome malins,
- maladies de hodgkin (52)

✓ Formes et présentations

Flacon de poudre stérile dosée à 100mg.

✓ Donnée de stabilité des solutions diluées de dacarbazine

- **Température**

La conservation à une température comprise entre 2 et 8°C permet de diminuer la formation de 2-azahypoxanthine, métabolite de la dacarbazine vraisemblablement responsable de certains de ses effets indésirables comme les nausées et vomissements (57)(30)

- **Exposition à la lumière**

La lumière à un rôle très important dans la dégradation de la dacarbazine (30)(58), on doit donc protéger la poche de la lumière pendant la perfusion et utiliser une tubulure opaque (59). Les conditions de stockage et d'éclairage ont été étudiées par méthode HPLC(30)après dilution de Déticène® dans du G5% (concentration de 1,4 mg/ml) en poches de PVC. Exposée à la lumière ambiante entre 20 et 30°C, la solution diluée n'est plus stable au bout de 3 h ; en revanche protégée de la lumière (aluminium) elle peut être gardée pendant 72 h. Conservée entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière, La solution est stable au moins 168 h (99,1% de la concentration initiale) sans variation de couleur ou pH.

- **pH**

Le pH de stabilité est comprise entre 3 à 4 (52)

- **Solvant**

Les solutions de dacarbazine diluées dans le NaCl 0,9% et conservées pendant 48h ont montrées une perte en principe actif de 4.97%. (52)

Dans le solvant G5%, le taux de pertes en P.A et la teneur en produits de dégradation étaient respectivement 5.71% et 8.90%.

Les produits de dégradation sont l'azahypoxanthine et le diazoimidazolcarboxamide(52)

- **Contenant**

- **En verre**

La stabilité des solutions diluées à :

- 10mg/ml dans l'EPPI est de 15 heures à 25°C et à l'abri de la lumière. (49)

- 10mg/ml dans l' EPPI est de 14 jours à 6-8°C et à l'abri de la lumière. (49)

-11mg/ml dans l' EPPI est de :

*7 jours à 2-6°C et à l'abri de la lumière. (49)

*96h à 20-25°C à l'abri de la lumière. (49)

- 0.64mg/ml à température 23°C à l'abri de la lumière est 96h. (49)

- 0.64mg/ml dans le NaCl 0.9% est de 48h à 4°C et à l'abri de la lumière. (49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité en solution diluée de dacarbazine.

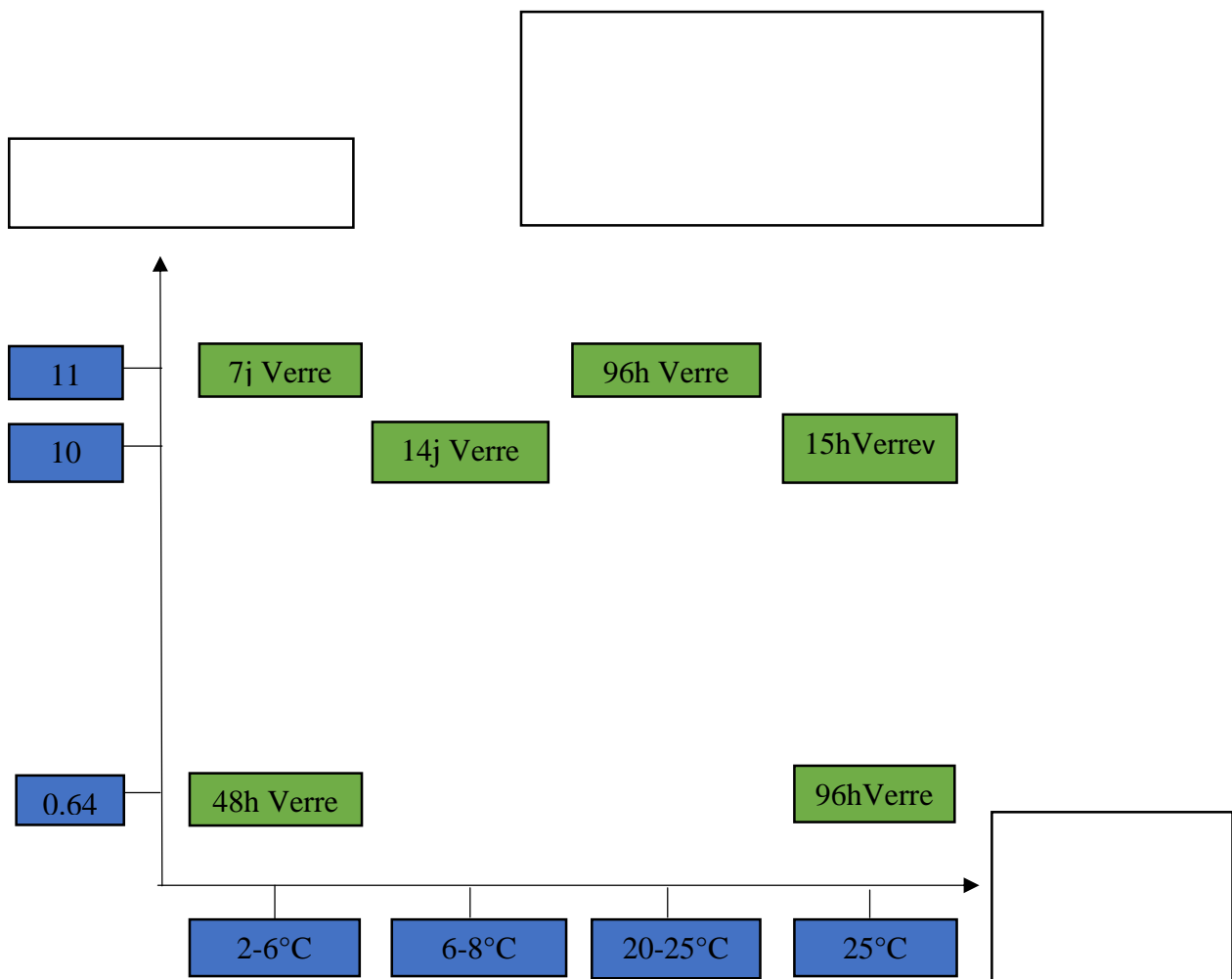


Figure VI.4. Données de stabilité en solution diluée de dacarbazine.

E. Doxorubicine

✓ Propriétés physicochimiques

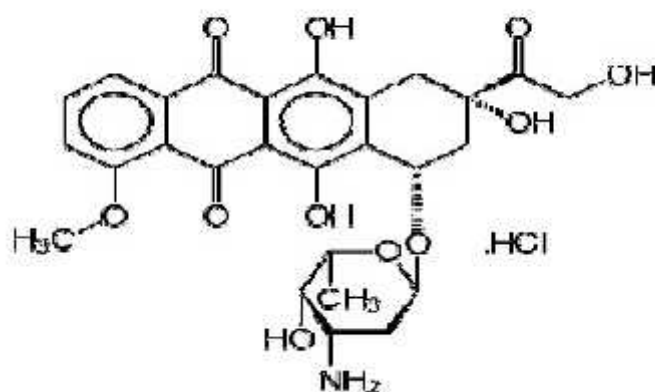


Figure VI.7. Structure de la doxorubicine.

Nom chimique : 8-hydroxyacétyl (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridéoxy-aL-lyxohexopyranateoxy)]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydronaphtacène-5,12one chlorhydrate.(52)

Solubilité : 2% dans l'eau ; soluble dans les alcools aqueux ; modérément soluble dans le méthanol anhydre ; insoluble dans les solvants organiques non polaires .(63)

✓ Mécanisme d'action

La doxorubicine peut exercer ses effets anticancéreux et toxiques selon plusieurs mécanismes, dont l'inhibition de la topo-isomérase II, l'intercalation avec les polymérase de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (acide ribonucléique), la formation de radicaux libres et la fixation sur les membranes. (60)

✓ Indications

- Cancers bronchopulmonaires ;
- Cancers de l'estomac, cancers de l'ovaire ;
- Cancers de la vessie, cancers du sein, leucémies, myélomes multiples ;
- Lymphomes malins non hodgkiniens, maladie de Hodgkin ;
- Sarcomes de Kaposi associé au sida, sarcomes des os, sarcomes des tissus mous, tumeurs solides de l'enfant. (60)

✓ Formes et présentations

Lyophilisat à dissolution rapide : 10mg, 50mg, 150mg, solution injectable pour perfusion, prête à l'emploi :

Flacon de : 10mg/5ml

Flacon de : 50mg/25ml

✓ **Données de stabilité des solutions diluées de doxorubicine**

• **Température**

La congélation à -20°C de solutions diluées à 1,4 mg/ml dans du NaCl 0,9% est possible dans un contenant en PVC pendant 30 jours (53)(64). Les solutions diluées à 1 mg/ml dans du NaCl 0,9% peuvent être congelées à -20°C pendant au moins 2 semaines puis réchauffés par micro-ondes (65)

• **Exposition à la lumière**

La doxorubicine est photosensible (53), la photo dégradation de la doxorubicine est inversement proportionnelle à sa concentration et elle est accélérée par une augmentation du pH. Pour des concentrations supérieures ou égales à 0,5 mg/ml, il n'est pas nécessaire de prendre de précautions vis-à-vis de la lumière (66). Après 24 h à température et lumière ambiantes, les solutions diluées à 0,01 et 0,02 mg/ml perdent 2 à 5% de leur concentration respectivement dans le G5% et le NaCl 0,9% .(53)

• **pH**

Le pH de stabilité optimale est de 4 (64)

• **Solvant**

La solution prête à l'emploi peut être diluée dans du NaCl 0,9% (59)

• **Contenant**

❖ **En verre**

La stabilité des solutions diluées de doxorubicine à 2mg/ml dans NaCl 0.9% est de 24jours à 4°C ou 23°C à l'abri de la lumière.(49)

❖ **En EVA**

La stabilité des solutions diluées de doxorubicine à 0.5mg/ml dans NaCl 0.9% est de 14 jours à 4°C à l'abri de la lumière. (49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité en solution diluée de doxorubicine.

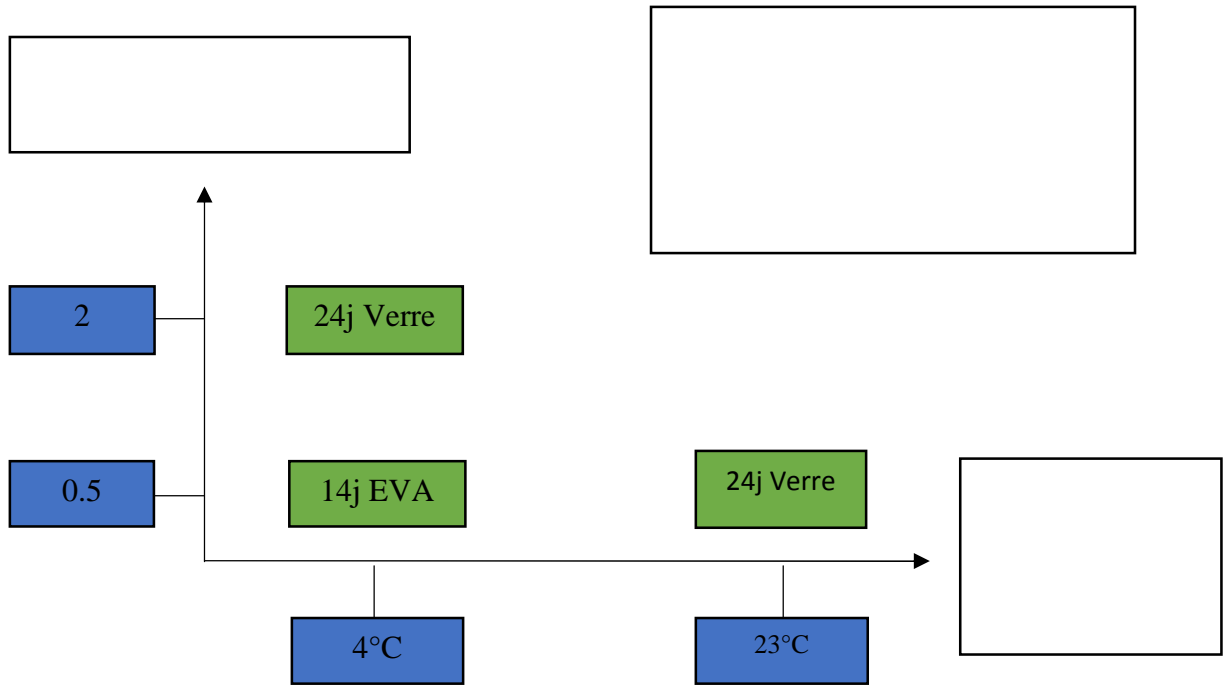


Figure VI.8. Données de stabilité en solution diluée de doxorubicine.

F. Epirubicine

✓ Propriétés physicochimiques

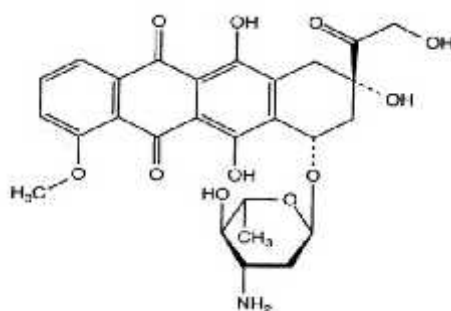


Figure VI.19. Structure del'epirubicine.

Le nom chimique d'epirubicine : chlorhydrate de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -L-arabino-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxy-5,12-naphtacènedione

Le chlorhydrate d'epirubicine est une poudre rouge orangé. Il est soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol et insoluble dans l'acétone.(86)

✓ Mécanisme d'action

L'epirubicine est un agent intercalant qui appartient au groupe des antibiotiques anthracyclines. L'epirubicine se lie à l'ADN et inhibe l'action des polymérase des acides nucléiques.(87)

✓ Indication

L'epirubicine est utilisée dans la prise en charge de : (87)

- cancers bronchopulmonaires à petites cellules,
- cancers de l'estomac,
- cancers de la vessie,
- cancers de l'œsophage,
- cancers de l'ovaire,
- cancers du foie,
- cancers du pancréas,

- cancers du sein,
- cancers otorhinolaryngologiques,
- lymphomes malins non hodgkiniens,
- maladies de Hodgkin,
- sarcomes des tissus mous.

✓ **Forme et présentation**

Chlorhydrate d'épirubicine injectable est offert sous forme de solution stérile rouge vif, dans des fioles de verre à usage unique en formats de 10 mg/5 mL, 50 mg/25 mL, 100 mg/50 mL et 200 mg/100 mL.

✓ **Etude de stabilité des solutions diluées d'épirubicine**

• **Température**

La congélation à -20°C des solutions diluées à 1 mg/mL dans du NaCl 0,9% est possible pendant 28 jours dans un contenant en PVC; on peut ensuite les réchauffer au four micro-ondes. (88)

L'effet de la température a été étudié par l'équipe de Sewell sur cette solution conservée dans une seringue PP. La solution est chimiquement et physiquement stable pendant 84 jours à 8°C à l'abri de la lumière suivis de 2 heures à 25°C et de 1 heure à 37°C.

Dans cette étude, les 2 types de spécialités d'épirubicine (lyophilisat, solution) ont été testées sans différence de stabilité. (65)

Diluées à 0,1 mg/mL dans du NaCl 0,9% et conservées dans un diffuseur en PVC, les solutions sont stables 20 jours à 25°C, 43 jours à 4 ou -20°C, l'exposition à la lumière n'est pas indiquée (89). Ces solutions diluées à la même concentration et dans les mêmes conditions mais dans du G5% sont stables 43 jours à 4 ou -20°C. (89)

• **Exposition à la lumière**

La sensibilité à la lumière de l'épirubicine est mesurée par HPLC par Wood et al. Selon leurs travaux la photodégradation est inversement proportionnelle à la concentration et augmente avec le pH. Ainsi pour une concentration supérieure ou égale à 0,5 mg/mL il n'est pas nécessaire de protéger la solution de la lumière. (66)

• **pH**

Le pH de stabilité des solutions aqueuses de chlorhydrate d'épirubicine à 0,5 % (poids/volume) va de 4 à 5,5. (86)

• **Solvant**

Les diluants possibles : glucose 5% ou NaCl 0,9%. (90)

- **Contenant**

- **❖ Dans PVC**

La stabilité dans le PVC des solutions diluées à :

- * 0.05 mg/ml dans le NaCl 0.9% 4°C et à l'abri de la lumière est de 25 jours. (49)
- * 0.02 mg/ml dans le NaCl 0.9% à 22°C en présence de la lumière est 96 heures. (49)
- * 1 mg/ml dans le NaCl 0.9% à - 20°C à l'abri de la lumière est 28 jours. (49)
- * 0.05 mg/ml dans le glucose 5% à 4°C et à l'abri de la lumière est 30 jours. (49)
- * 0.4 mg/ml dans le glucose 5% à 25°C et à l'abri de la lumière est 4 jours. (49)
- * à 0.4 mg/ml dans le glucose 5% à des températures comprises entre 2-8°C à l'abri de la lumière est 4 jours. (49)

- **❖ Dans PP**

La stabilité des solutions de chlorhydrate d'épirubicine diluées à : (49)

- * 0.5 mg/ml dans NaCl 0.9% est 28 jours à 4°C et à l'abri de la lumière.
- * 2 mg/ml dans le NaCl 0.9% est 180 jours à 4°C et à l'abri de la lumière.
- * 1 et 2 mg/ml dans le NaCl 0.9% est 150 jours à 4°C et à l'abri de la lumière.
- * 1 et 2 mg/ml dans le NaCl 0.9% est 150 jours à 23°C et à l'abri de la lumière.

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité des solutions diluées d'épirubicine.

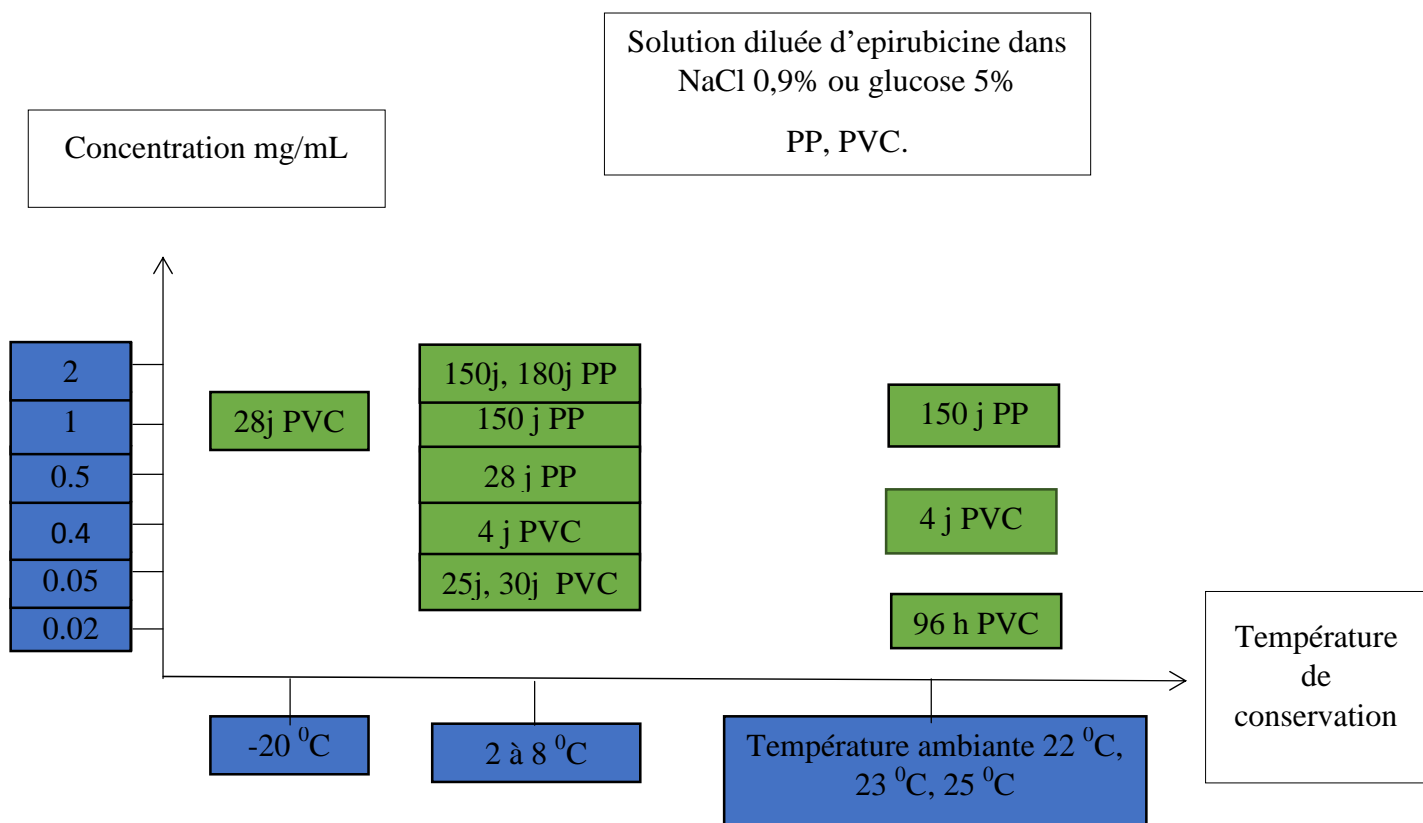


Figure VI.20 Données de stabilité en solution diluée d'epirubicine.

G. Etoposide

✓ Propriétés physicochimiques

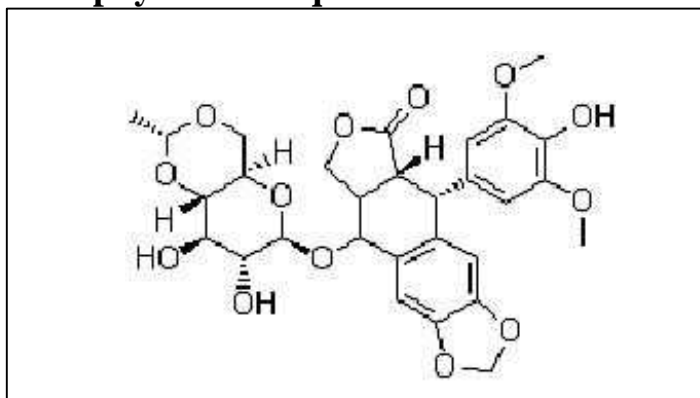


Figure VI.9. Structure de l'étoposide.

Nom chimique : 4'-Déméthylépipodophyllotoxine 9-[4,6-o-(R)-éthylidène-béta-D-glucopyranoside.

Solubilité 58,7 mg·L⁻¹ eau et 30 mg/ ml DMSO (diméthylsulfoxyde).

✓ Mécanisme d'action

L'étoposide est un inhibiteur de la topo-isomérase II, dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine faiblement hydrosoluble. Il inhibe l'entrée en mitose (prophase) des cellules tumorales (phases S et G₃), vraisemblablement par action sur la topo-isomérase II chargée de ressouder les brins d'ADN (acide désoxyribonucléique) après leur cassure. Il n'inhibe pas l'assemblage des microtubules. Aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée.(60)

✓ Indications

- Cancers bronchopulmonaires à petites cellules ;
- Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules ;
- Cancers du testicule,choriocarcinomes placentaires ;
- Leucémies aiguës lymphoblastiques, leucémies aiguës myéloblastiques, lymphomes malins non hodgkiniens, maladies de Hodgkin. (60)

✓ Formes et présentations

Solution injectable : ampoule de 5ml contenant 100mg d'étoposide.(52)

✓ Données de stabilité de l'étoposide en solutions diluées

- Température

La conservation des ampoules au réfrigérateur est déconseillée en raison d'une augmentation de la viscosité de la solution. À T° supérieure à 25°C, la stabilité des solutions diluées est diminuée (59)

- **Exposition à la lumière**

La stabilité de la spécialité n'est pas affectée par l'exposition à la lumière (53)

- **pH**

Le pH de stabilité est compris entre 3 et 4.

- **Solvant**

Ce médicament se dilue avant injection dans du NaCl 0,9% (59). Des solutions diluées à 0,4 mg/ml dans du NaCl 0,9%, sont stable pendant 4 j à température et lumière ambiantes dans un contenant en verre (67). Les solutions de concentrations supérieures (0,5, 0,6 et 0,7 mg/mL) précipitent en 24 ou 48h

- **Contenant**

- ❖ **Elastomère**

La stabilité des solutions diluées de l'etoposide :

- à 0,4 mg/mL dans du NaCl 0,9% est de 24 heures à 25°C et 33°C à l'abri de la lumière .(49)
- à 0,6 mg/mL dans du NaCl 0,9% est de 8 heures à 25°C et 33°C à l'abri de la lumière .(49)
- à 0,1mg/mL dans du NaCl 0,9% est de 24 heures à 25°C et 33°C à l'abri de la lumière .(49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité en solution diluée de l'etoposide.

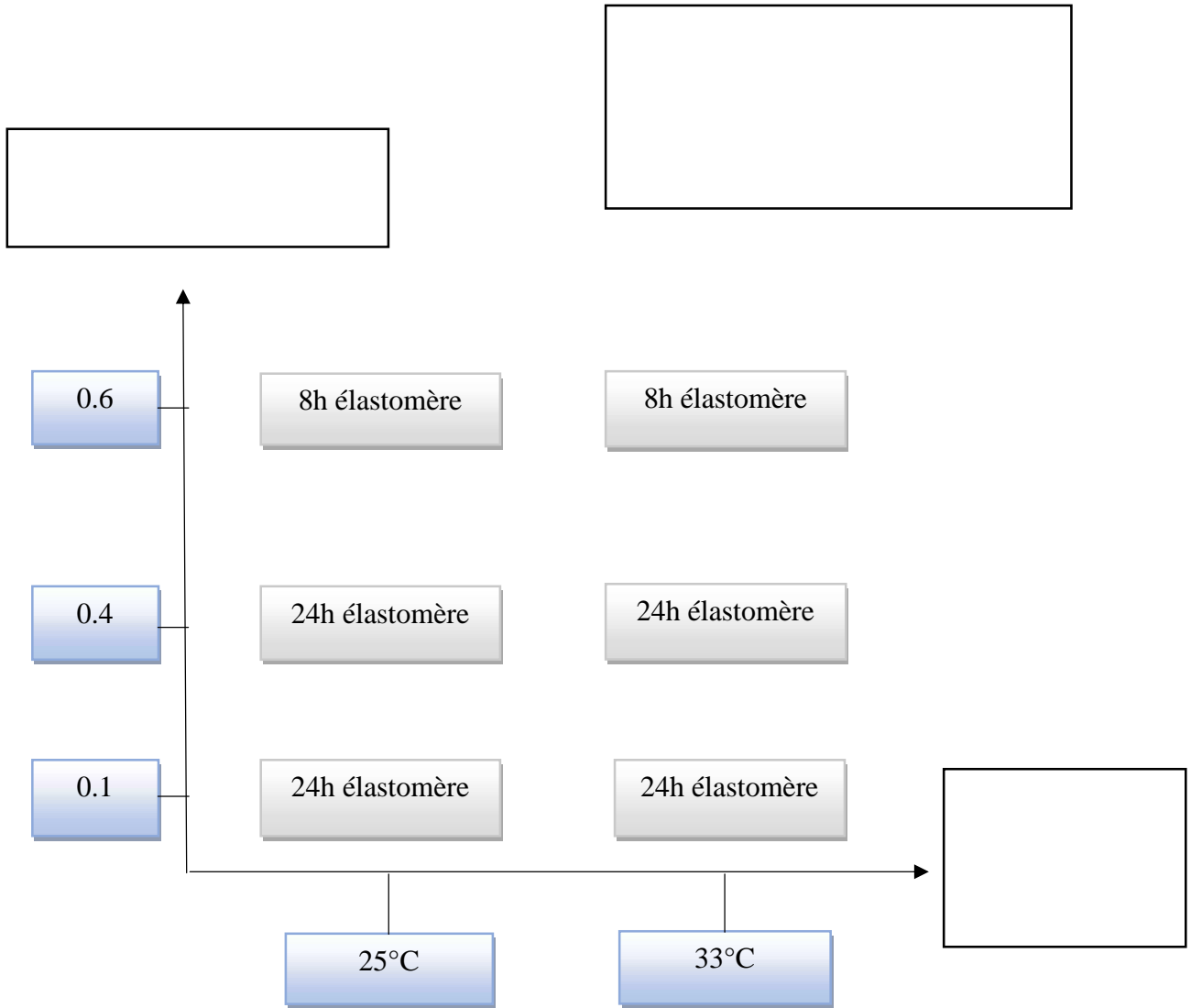


Figure VI.10. Données de stabilité en solution diluée de l'étoposide .

H. Fluoro-uracile

✓ Propriétés physicochimiques

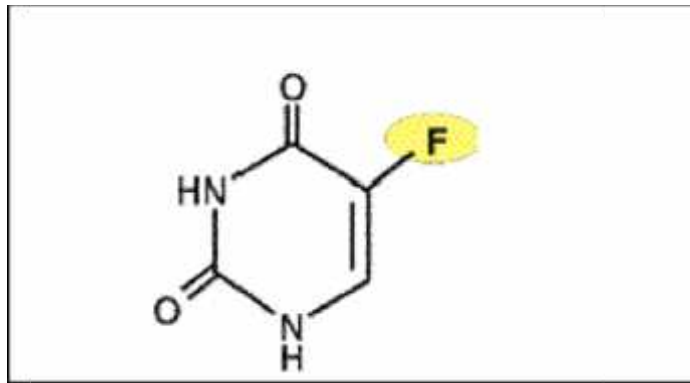


Figure VI.5. Structure du 5- fluorouracile.

Nom chimique : 5-fluoropyrimidine -2,4 (1H ,3H)-dione.(52)

Solubilité : 11,1 g·L⁻¹ dans l'eau à 22 °C, soluble dans diméthylsulfoxyde, facilement soluble dans des solutions aqueuses alcalines.

✓ Mécanisme d'action

Le fluorouracile exerce plusieurs effets antimétaboliques : tout d'abord, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN qui freine la prolifération cellulaire. (60)

✓ Indications

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

Le 5-FU est utilisé dans de nombreux protocole de traitements de tumeurs solides. (52)

✓ Formes et présentations

Solution injectable présentée en flacon de :

- 5ml contenant 250mg
- 10ml contenant 500mg

- 20ml contenant 1000mg

✓ **Données de stabilité des solutions diluées de 5-fluorouracil**

- **Température**

Les flacons se conservent entre 15 et 25°C. Une exposition à une température inférieure à 15°C risque d'entraîner l'apparition de particules, phénomène réversible par simple réchauffage du flacon (59).

- **Exposition à la lumière**

Les solutions diluées ne sont pas photosensibles, il n'est pas nécessaire de les protéger de la lumière.(53)

- **pH**

Le 5-FU est instable en conditions alcalines et précipite en conditions acides (61), car sa solubilité diminue (53). Des échantillons de solutions mères ont été ajustés à différents pH, un précipité apparaît immédiatement pour un pH inférieur à 8,52 et après 2 à 4 h pour un pH compris entre 8,60 et 8,68.(62)

- **Solvant**

Les solvants de dilution possibles sont nombreux : NaCl 0,9%, G5%, G10%, mélange de (NaCl 0,45%, solution de Ringer), solution de Hartmann (59)

- **Contenant**

- ❖ **En EVA**

La stabilité des solutions diluées de 5-fluorouracile à 10mg/ml dans le NaCl 0.9% ou G5% est de 28 jours à 4°C, 22°C, 25°C, 35°C à l'abri de la lumière. (49)

- ❖ **Elastomère**

La stabilité des solutions diluées à :

-35mg/ml dans le NaCl 0.9% est de 28jours à 21°C-25°C, à la lumière. (49)

-35mg/ml dans le NaCl 0.9% est de 3 jours à 30°C, à la lumière. (49)

-44mg/ml dans le NaCl 0.9% est de 28 jours à 21°C-25°C, à la lumière. (49)

-44mg/ml dans le NaCl 0.9% est de 3 jours à 30°C, à la lumière. (49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité en solution diluée de 5-FU.

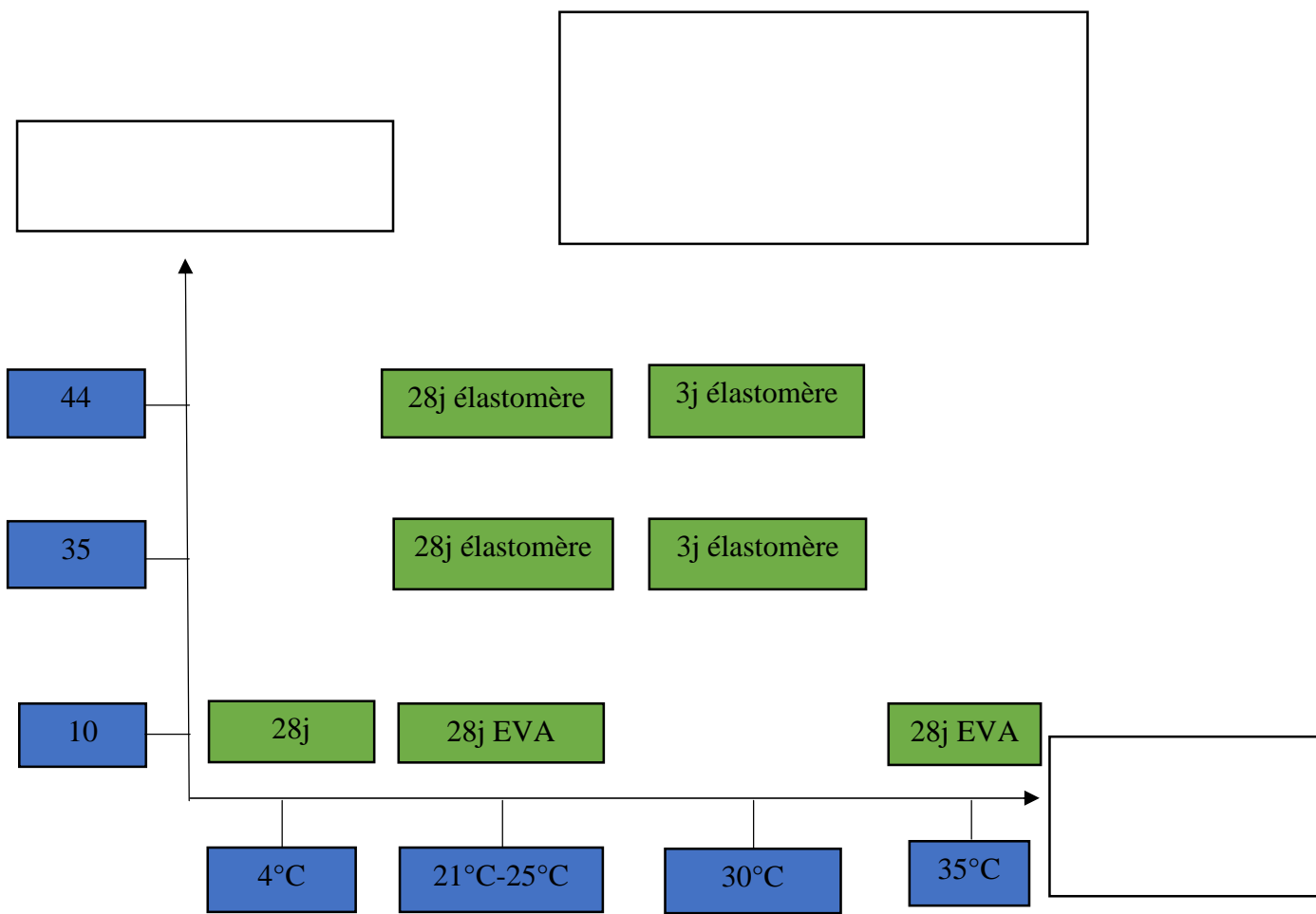


Figure VI.6. Données de stabilité en solution diluée de 5-FU.

I. Ifosfamide

✓ Propriétés physicochimiques

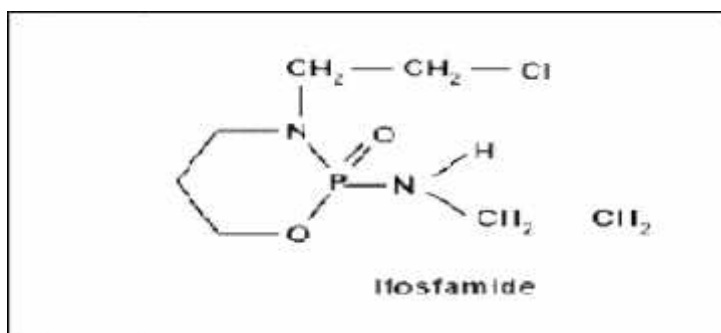


Figure VI.11. Structured'ifosfamide.

Nom chimique de ifosfamide : *N*-3-*bis* (2-chloroéthyl)-1, 3,2-oxazaphosphinan-2-amide-2-oxyde, la solubilité 3780mg/L. (52)

Solubilité : Soluble dans l'eau.

✓ Mécanisme d'action

L'ifosfamide agit par interaction directe sur l'ADN (acide désoxyribonucléique) en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. (60)

✓ Indications

- Cancers bronchopulmonaires à petites cellules.
- Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules ;
- Cancers de l'ovaire, cancers du col de l'utérus, cancers du sein ;
- Cancers du testicule, cancers otorhinolaryngologiques.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques, lymphomes malins non hodgkiniens, maladies de Hodgkin.
- Sarcomes des os, sarcomes des tissus mous.(60)

✓ Formes et présentations

Vials de lyophilisat d'ifosfamide de 1g.

✓ Données de stabilité des solutions diluées d'ifosfamide

- Température

Il peut éventuellement se produire une coloration du produit en raison d'une température trop élevée, il est recommandé de ne pas utiliser les flacons présentant une telle altération. Le fournisseur conseille de ne pas chauffer la solution pour accélérer la dissolution, car cela entraînerait l'altération du principe actif.

- **Exposition à la lumière**

Aucune influence de la lumière sur la stabilité des solutions n'a été rapportée.

- **pH**

La solution aqueuse se dégrade lorsque le pH diminue (la substance ne présente pas de propriétés acides ou basiques en solution aqueuse). L'ifosfamide montre une stabilité maximale pour un pH compris entre 4 et 9 (68). Cependant dans la gamme pour perfusion concernée, le pH n'a pas d'effet sur la stabilité de la solution.

- **Solvant**

Aucune dégradation de l'ifosfamide dilué dans du NaCl 0,9% (10, 20, 40 et 80 mg/ml) n'a été mise en évidence après 7 j à 35°C. (69)

- **Contenant**

- ❖ **En PE**

Les solutions diluées à 3 et 16 mg/mL dans le NaCl 0,9%, dans des poches en PE sont stables au moins 8 jours si elles sont conservées à une température de 25°C et l'abri de la lumière (> 97,9% de la concentration initiale).(70)

- ❖ **En PVC**

La stabilité des solutions diluées de l'ifosfamide à :

- 10 mg/ml dans le NaCl 0.9% est de :
 - 8 jours à 25°C avec ou sans la lumière .(49)
 - 8 jours à 4°C et à l'abri de la lumière .(49)
- 30mg/ml dans le NaCl 0.9% ou G5% est de 30 jours à 4°C à l'abri de la lumière .(49)
- 20mg/ml , 40mg/ml et 80mg/ml dans le NaCl 0.9% est de 8 jours à 35°C lumière non précisée .(49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité en solution diluée d'ifosfamide.

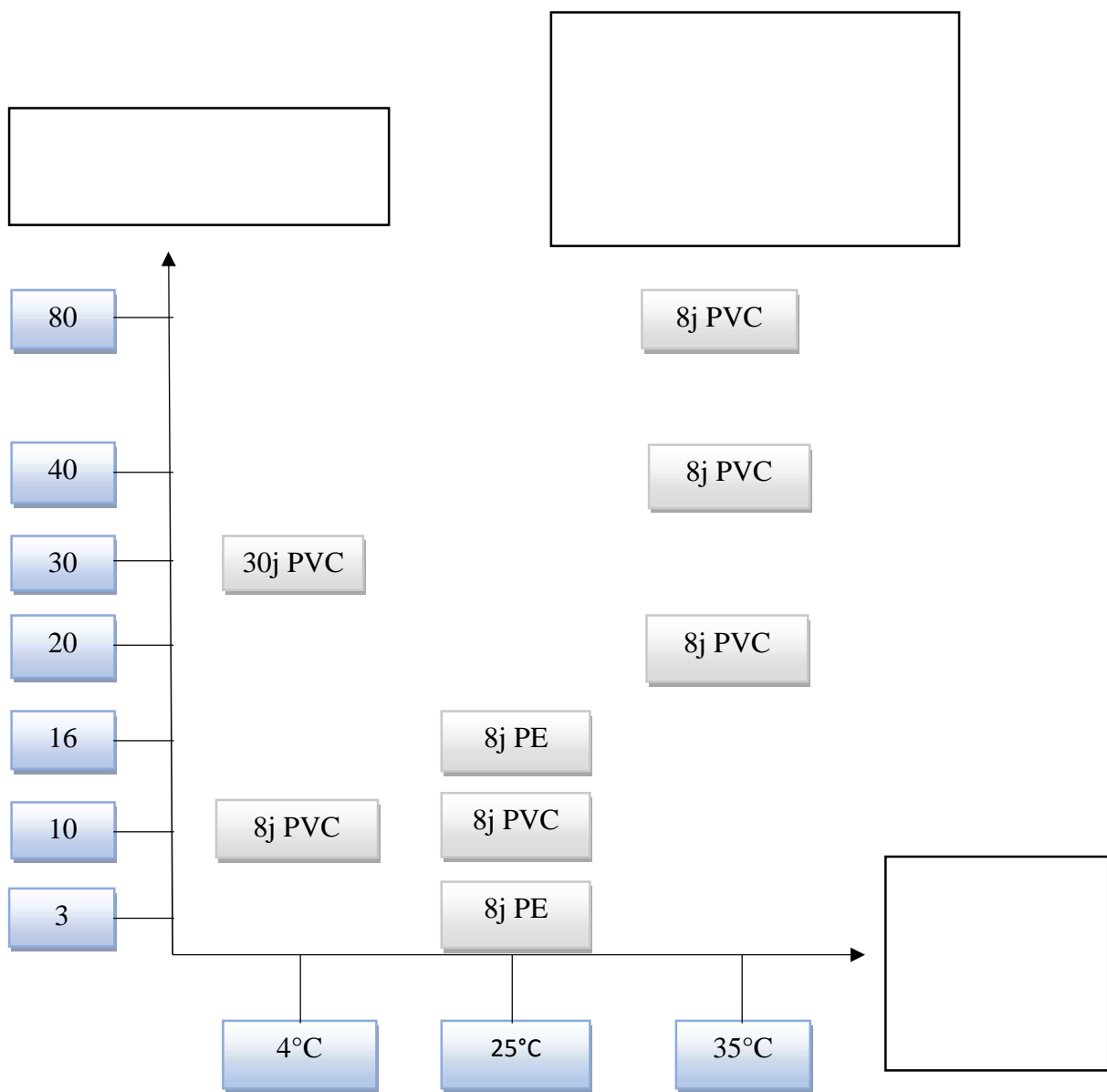


Figure VI.12. Données de stabilité en solution diluée de l'ifosfamide.

J.Melphalan

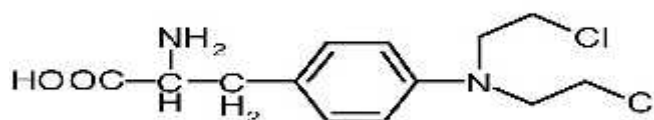


Figure VI.17. Structure de Melphalan.

✓ Propriétés physicochimiques

Le nom chimique de melphalan :

- (S)-2-Amino-3-(4-(bis (2-chloroethyl) amino) phényl) chlorhydrate d'acide propénoïque.

Melphalan est pratiquement insoluble dans l'eau. Soluble dans les acides minéraux dilués.(82)

✓ Mécanisme d'action

Le melphalan est un agent alkylant du groupe des moutardes azotées. Agent alkylant cytostatique bifonctionnel, le melphalan empêche la séparation et la réplication de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Par ses deux groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.(83)

✓ **Indication**

Les indications de ce médicament sont les suivantes : (83)

- intensification thérapeutique,
- le traitement de myélomes multiples,
- lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens),
- leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques,
- neuroblastomes de l'enfant,
- adénocarcinomes ovariens,
- adénocarcinomes mammaires.

✓ **Forme et présentation**

Chaque flacon de melphalan pour injection contient l'équivalent de 50 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate), sous forme de poudre lyophilisée stérile, de couleur blanche à jaune pâle.

Le melphalan pour injection est offert en trousse de 2 composants contenant un flacon en verre transparent de 15 ml de melphalan pour injection (poudre lyophilisée) et un flacon en verre transparent de 10 ml de diluant stérile pour melphalan pour injection.

✓ **Stabilité des solutions diluées de melphalan**

• **Température**

Les flacons non ouverts ne doivent pas être réfrigérés(82), ainsi que les solutions reconstituées et diluées car il existe un risque de précipitation. La stabilité est réduite dès que la solution est diluée et le taux de dégradation augmente rapidement avec l'élévation de la température.

Une solution diluée dans du NaCl 0,9% à 0,1 mg/mL est stable 3 heures à 20°C et seulement 45 minutes à 30°C. Diluée dans le même solvant à 0,45 mg/mL la solution est stable 45 minutes à 30°C.

La congélation à -20 ou -35°C est possible sans dégradation, même après 4 cycles de congélation puis décongélation.(84)

La stabilité du melphalan est fortement dépendante de la température.

• **pH**

Le pH de la solution reconstituée est de 6,5.(82)

• **Solvant**

La solution doit être diluée uniquement dans du NaCl 0,9%(85), en effet Alkeran® est incompatible avec les solutions à base de glucose.

En revanche, la stabilité augmente fortement lorsque l'on utilise du NaCl 3%.

- **Contenant**

- **❖ Dans PVC**

La stabilité dans le PVC, des solutions diluées de melphalan à :

- * 0.06 mg/ml dans le NaCl 0.9% à 23°C à l'abri de la lumière est une heure. (49)
- * 0.06mg/ml dans le NaCl 0.9% à une température de 4°C à l'abri de la lumière est 24 heures. (49)
- * 0.2mg/ml dans le NaCl 0.9% à (- 20 °C) à l'abri de la lumière est 72 heures. (49)
- * 0.2mg/ml dans le NaCl 0.9% à 4°C à l'abri de la lumière est 6 heures. (49)
- * 0.5mg/ml dans le NaCl 0.9% à des températures comprises entre 23-27°C en présence de la lumière est 2 heures. (49)
- * 2mg/ml dans le NaCl 0.9% à des températures comprises :
 - entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière est 24 heures. (49)
 - 23 et 27°C en présence de la lumière est 6 heures. (49)
- * 4mg/ml dans le NaCl 0.9% à des températures comprises entre :
 - 2 et 8°C en présence de la lumière est 2 heures. (49)
 - 23 et 27°C en présence de la lumière est 8 heures. (49)

- **❖ Dans PE**

La stabilité des solutions diluées de melphan à 0.06 mg/ml dans le NaCl 0.9% est :

- * une heure à 23°C et à l'abri de la lumière.(49)
- * une heure et demie à 23°C et dans la lumière.(49)
- * 24 heures à 4°C et à l'abri de la lumière.(49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité des solutions diluées de melphalan.

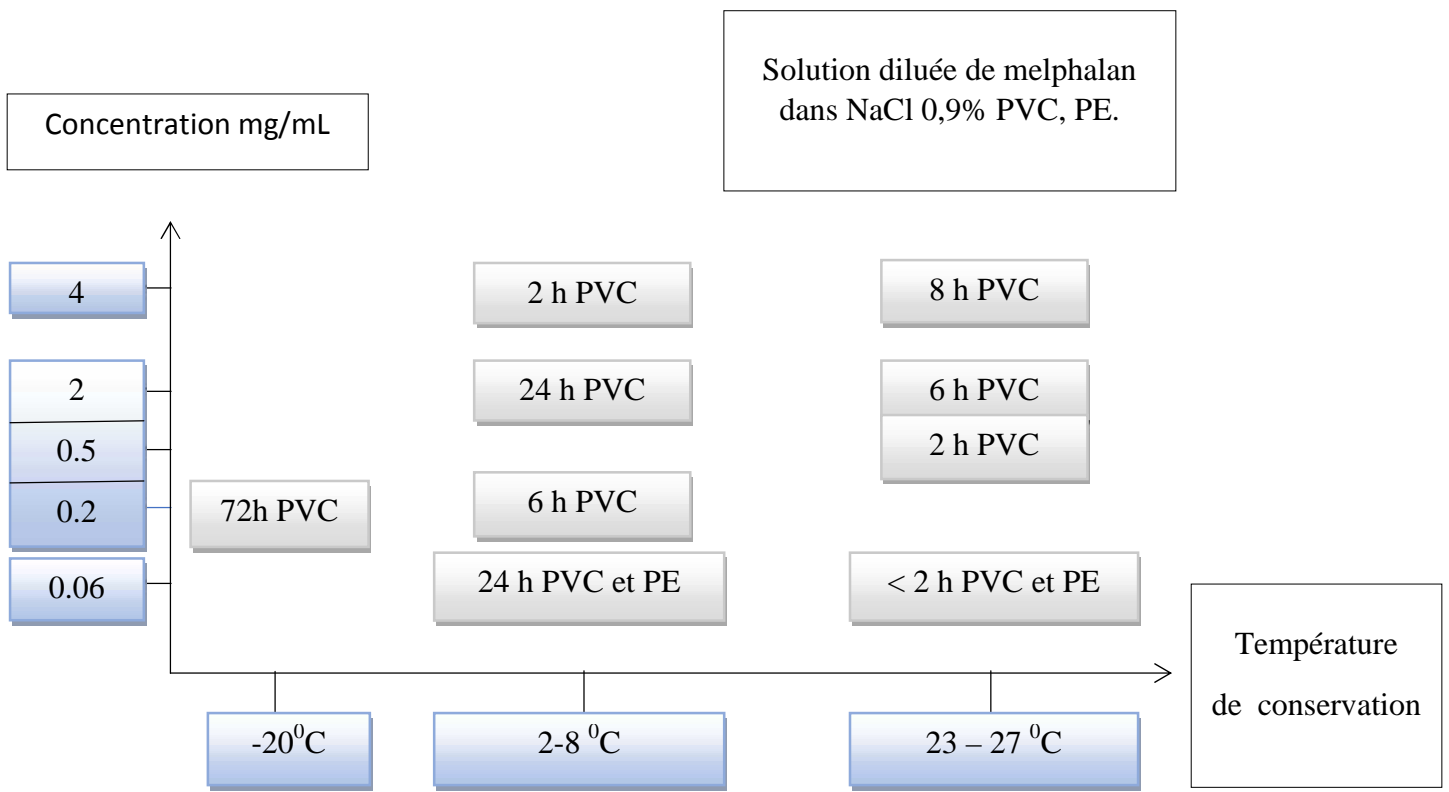


Figure VI.18. Données de stabilité en solution diluée de Melphalan.

K. Oxaliplatine

✓ Propriétés physicochimiques

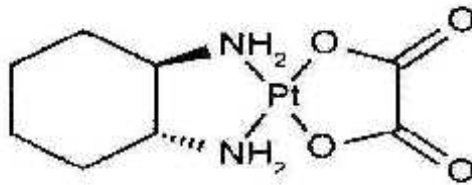


Figure VI.23. Structure del'oxaliplatine.

Le nom chimique d'oxaliplatine : (R,R)-1,2-diaminocyclohexane (éthanedioate-O,O)platine

Il s'agit d'un complexe du platine II neutre consistant donc en un ion Pt^{2+} complexé, d'une part, par un dianion oxalate et, d'autre part, par une molécule de 1,2-diaminocyclohexane. Il est légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol. (96)

✓ Mécanisme d'action

L'oxaliplatine est un dérivé du platine appartenant à la famille des alkylants. Ses métabolites interagissent avec l'ADN pour former des ponts inter- et intra-brins entre deux guanines adjacentes, ce qui interrompt la synthèse de l'ADN et entraîne la mort cellulaire. (97)

✓ Indication

L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique (AF) est indiqué dans: (98)

- Le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale.
- Le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

✓ **Forme et présentation**

L'oxaliplatine se présente sous forme de flacons de solution claire, incolore, stérile à diluer pour perfusion dosée à 5 mg/mL ; des flacons de 10 mL (50 mg), 20 mL (100 mg) et 40 mL (200 mg) sont disponibles. Il est offert en flacons de verre transparent à usage unique. Il est sans agent de conservation.

✓ **Stabilité des solutions diluées d'oxaliplatine**

• **Température**

La stabilité a été démontrée pendant 48 heures entre 2 et 8°C ou 24 heures à température ambiante à 25°C pour un intervalle de concentration compris entre 0,2 et 2 mg/mL. (99)

• **Exposition la lumière**

L'oxaliplatine est sensible à la lumière, donc il doit protéger de la lumière. (80)

• **Solvant**

Il est vivement recommandé de ne pas injecter la solution pure et de ne pas la diluer avec des solutions salines ou alcalines (100). Le solvant de dilution à utiliser est donc le glucose 5%. (99)

• **Contenant**

❖ **PVC**

La stabilité dans le PVC, des solutions diluées dans le glucose 5%, à :

* 0.2 mg/ml, à 4°C est 14 jours à l'abri de la lumière. (49)

* 0.2 mg/ml, à 20°C est 14 jours. (49)

* 1.3 mg/ml à 4°C est 14 jours à l'abri de la lumière. (49)

* 1.3 mg/ml à 20°C est 14 jours. (49)

❖ **PP**

La stabilité dans le PP, des solutions diluées dans le glucose 5%, à :

* 0.2 mg/ml est 14 jours à 20 °C. (49)

* 0.2 mg/ml est 14 jours à 4 °C à l'abri de la lumière. (49)

* 1.3 mg/ml est 14 jours à 20 °C. (49)

* 1.3 mg/ml est 14 jours à 4 °C à l'abri de la lumière. (49)

❖ **PE**

La stabilité dans le PE, des solutions diluées de l'oxaliplatine à :

* 0.2 mg/ml dans le glucose 5% est 14 jours à 20 °C. (49)

* 0.2 mg/ml dans le glucose 5% est 14 jours à 4 °C à l'abri de la lumière. (49)

* 1.3 mg/ml dans le glucose 5% est 14 jours à 20 °C. (49)

* 1.3 mg/ml dans glucose 5% est 14 jours à 4 °C à l'abri de la lumière. (49)

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité des solutions diluées d'oxaliplatine.

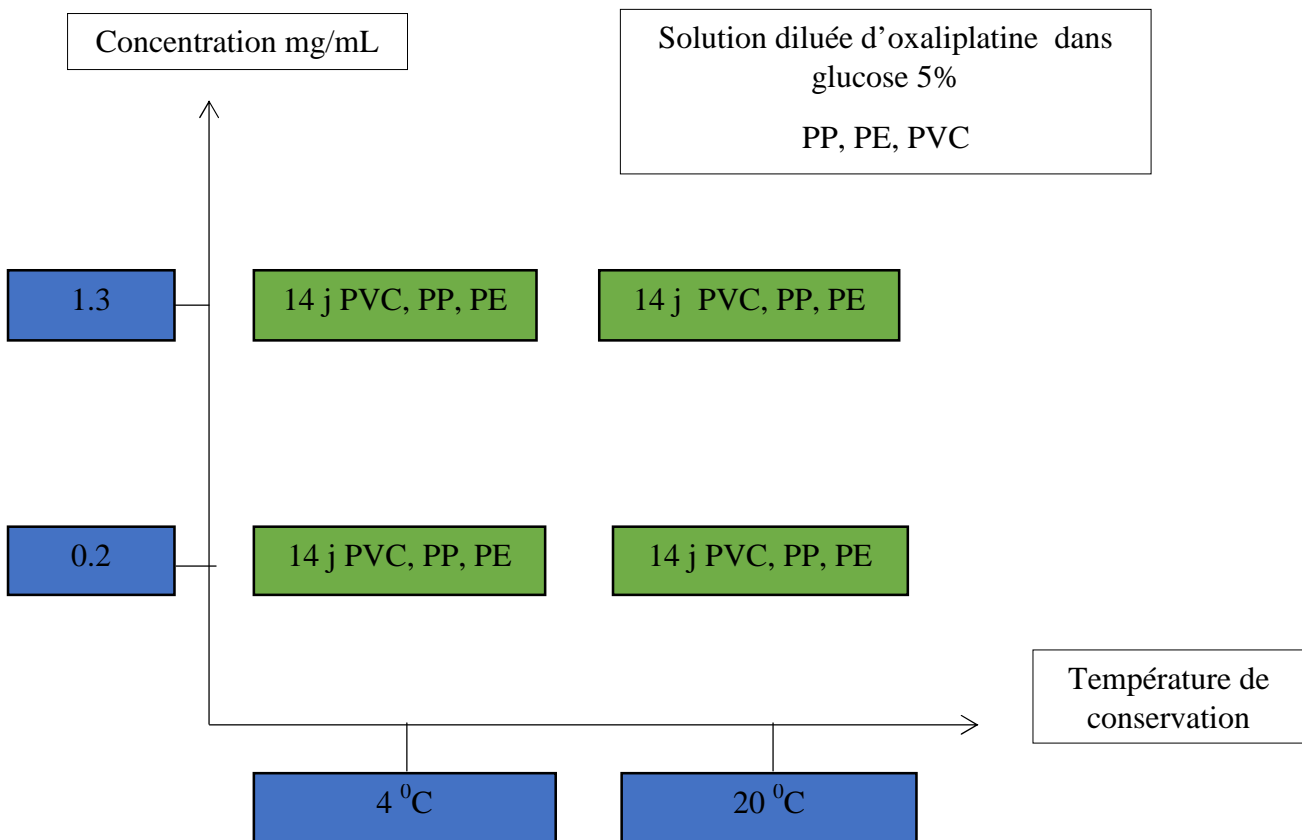


Figure VI.24. Données de stabilité en solution diluée d'oxaliplatine.

L. Paclitaxel

✓ Propriétés physicochimiques

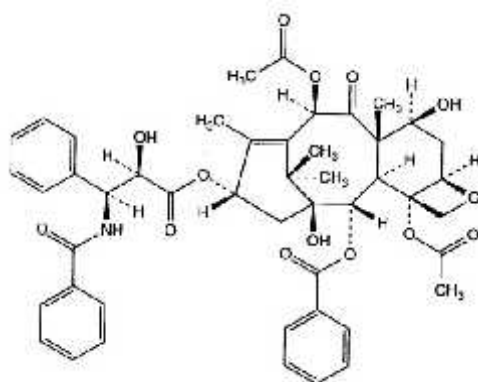


Figure VI.13. Structure de paclitaxel.

Le nom chimique de paclitaxel : 5,20-époxy-1,2,4,7,10,13-hexahydroxytax-11-en-9-one 4,10-diacétate 2-benzoate 13-ester avec (2R,3S)-N-benzoyl-3-phénylisosérine

Le paclitaxel est une poudre cristalline de blanc à blanc cassé dont le point de fusion est de 213,5 à 223 °C. C'est une substance très lipophile et insoluble dans l'eau. (71)

✓ Mécanisme d'action

Le paclitaxel est un agent antimicrotubules. Il stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. (72)

✓ Indication

Le paclitaxel est un antimitotique utilisé dans la prise en charge de : (72)

- cancers bronchopulmonaires non à petites cellules,

- cancers de l'ovaire,
- cancers du sein,
- sarcomes de Kaposi associés au sida.

✓ **Forme et présentation**

Le paclitaxel existe sous forme d'une solution liquide. Il est présenté en flacon de verre incolore.

Paclitaxel injection est disponible en fioles multidoses de 5 mL et de 16,7 mL et de 50 mL contenant respectivement 30 mg, 100 mg et 300 mg de paclitaxel à une concentration de 6 mg/mL(52).

✓ **Données de stabilité des solutions diluées de paclitaxel**

• **Température**

La congélation n'affecte pas la qualité du produit dans le flacon non ouvert (71). En cas de stockage au réfrigérateur, un précipité peut apparaître qui doit normalement se dissoudre à température ambiante, la qualité du produit n'est pas affectée. Le paclitaxel doit être conservé à 30 °C et à l'abri de la lumière.(71)

• **Exposition à la lumière**

Ce médicament est sensible à la lumière, il est conseillé de le conserver dans son emballage d'origine. (71)

• **pH**

La suspension reconstituée a un pH compris entre 6 et 7,5 et une osmolalité de 300 à 360 mOsm/kg.

• **Solvant**

La solution est diluée de façon à obtenir une concentration comprise entre 0,3 et 1,2mg/mL dans un des diluants suivants : NaCl 0,9%, glucose 5 %, mélange de glucose 5% et Ringer lactate ou mélange de glucose 5% et NaCl 0,9%(71). La stabilité est donc plus importante dans le NaCl 0,9% que dans le glucose 5% puisque qu'un précipité blanc apparaît après 14 jours dans les solutions diluées dans le glucose 5%.

• **Contenant**

❖ **Dans PE**

La stabilité dans le PE des solutions diluées à :

*0.3mg/ml dans le NaCl 0.9% à une température comprise entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière est 13 jours.(49)

*1.2 mg/ml dans le NaCl 0.9% à une température comprise entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière est 9j.(49)

*0.3 et 1.2mg/ml dans le NaCl 0.9% à 25°C à l'abri de la lumière est 3 jours. (49)

* 0.3 mg/ml dans le glucose 5% à une température comprise entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière est 13 jours. (49)

*1.2mg/ml dans le glucose 5% à une température comprise entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière est 10 jours.(49)

*0.4 et 1.2 mg/ml dans le glucose 5% à 4°C à l'abri de la lumière est de 5 jours.(49)

*0.3 et 1.2mg/ml dans le glucose 5% à 25°C à l'abri de la lumière est 3 jours.(49)

❖ Dans POF

La stabilité des solutions diluées à :

*0,3 et 0,75 mg/ml dans le NaCl 0.9% à 25°C à l'abri de la lumière est de 6 jours .(49)

* 0,3 mg/ml dans le glucose 5%, à 25°C à l'abri de la lumière est de 8 jours. (49)

* 0,75 mg/ml dans le NaCl 0.9% ,à 25°c à l'abri de la lumière est de 4 jours. (48)

❖ Dans l'EVA

Dans des poches en l'EVA, un matériau inconnu a été relargué après stockage pendant 24 heures à 25 et 32°C de solutions diluées à 0,3 et 1,2 mg/mL dans du NaCl 0,9% ou du glucose 5%.

❖ Dans les sets de perfusion

De nombreux sets de perfusion ont été testés(73,74) , la plupart sont compatibles avec les solutions de paclitaxel, toutefois certains sets sont incompatibles bien que ne contenant pas de PVC. Il est donc primordial de s'assurer que la tubulure, le filtre sont compatibles avec le paclitaxel avant utilisation.

❖ Dans PVC

L'emploi de plastiques contenant du PVC est contre indiqué à cause de l'huile de ricin polyoxyéthylénée utilisée comme excipient, en effet elle provoque le relargage d'un plastifiant par le PVC, le DEHP qui est hépatotoxique (75,76) ; il est donc préférable d'utiliser du verre, du polypropylène ou du polyoléfine et des perfuseurs sans PVC.

❖ Dans PP

Dans les poches en PP, les solutions diluées à 1 mg/mL dans du NaCl 0,9% sont stables 7 jours au réfrigérateur ou à température ambiante, l'exposition à la lumière n'est pas précisée.

Le schéma ci-dessous résume les données de stabilité des solutions diluées de paclitaxel.

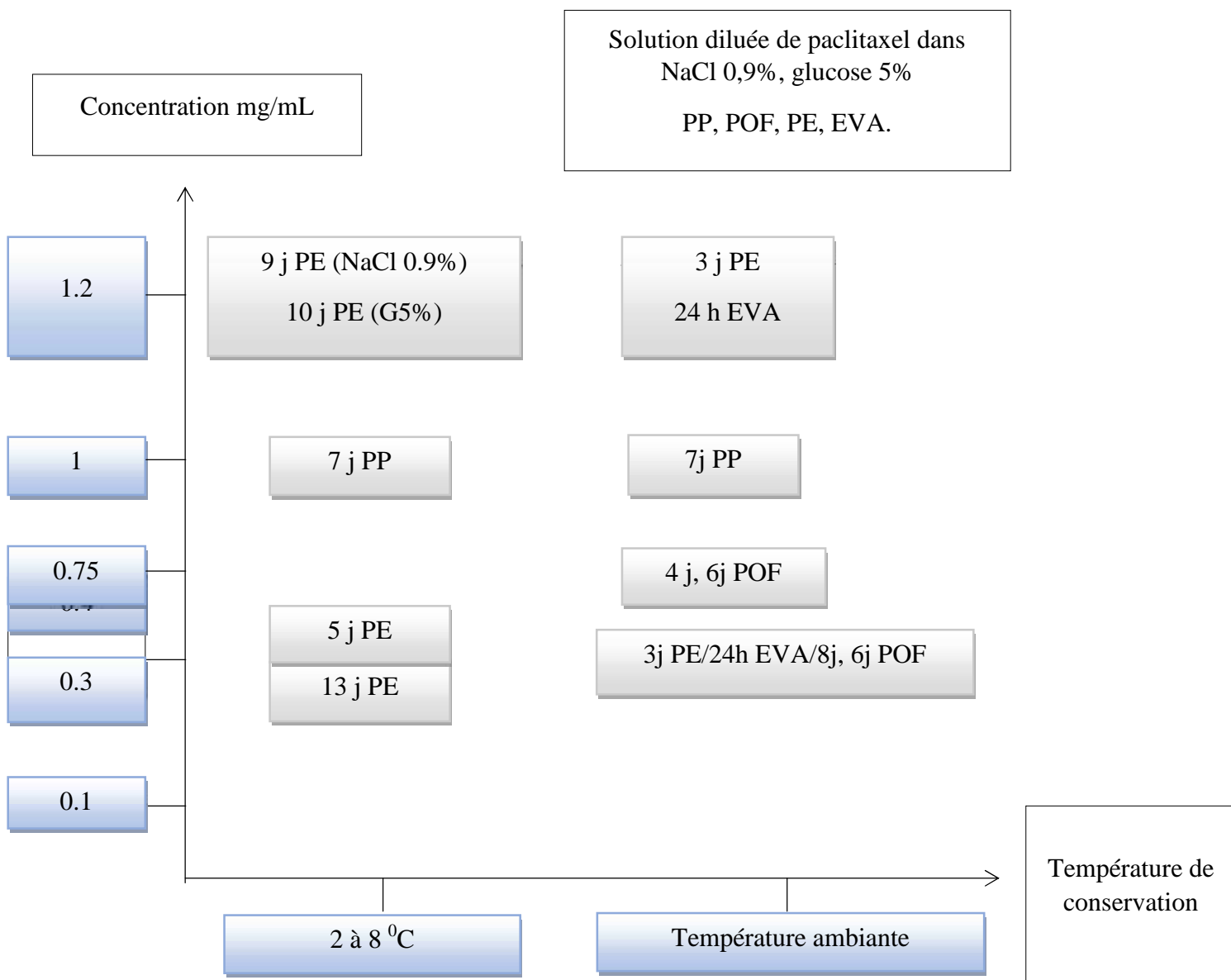


Figure VI.14. Données de stabilité en solution diluée de paclitaxel .

Conclusion

Conclusion

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à la stabilité physicochimique des médicaments anticancéreux injectables utilisés en milieu hospitalier.

En effet, l'augmentation du nombre de patients atteints de cancer et le nombre de traitements disponibles induit une occupation plus importante des hôpitaux de jour de cancérologie et des services d'hospitalisation complète, nécessitant une optimisation de toutes les étapes du traitement du patient. Une des voies pharmaceutiques permettant de gagner en productivité est l'étude de la stabilité de certains médicaments anticancéreux injectables permettant une souplesse d'utilisation de plusieurs façons :

- Etude de la stabilité des médicaments après dilution dans le solvant d'administration (à des concentrations thérapeutiques) : cette connaissance permet la préparation de traitements en avance.

- Etude de la stabilité des médicaments après reconstitution dans le conditionnement d'origine : cette connaissance permet de réutiliser les reliquats du médicament et donc de s'affranchir de l'étape de reconstitution, souvent consommatrice de temps.

On a essayé dans les limites de nos capacités de mettre à la disposition du personnel du CAC ces données de stabilités qui peuvent leurs servir comme un support pour assurer un gain de temps infirmier, une économie de médicaments par la lutte contre le gaspillage et la mauvaise conservation des médicaments dilués.

Résumé

Résumé

La préparation des cytotoxiques injectables est effectuée sous la responsabilité des pharmaciens dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et nécessite de disposer des données de stabilité physico-chimiques fiables pour garantir la qualité des médicaments administrés et optimiser les coûts de cette préparation.

Plusieurs paramètres influencent la stabilité, tels que la composition de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution, la concentration finale du principe actif, les conditions de conservation et le contenant final.

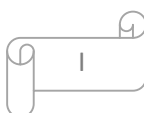
L'absence des données de stabilité de ces médicaments au niveau du Centre anti cancer (CAC) de Blida nous a poussé à établir une synthèse des données de stabilité sur 12 molécules utilisées dans ce centre.

L'objectif de ce travail est de mettre à la disposition de personnel du CAC ces données de stabilité.

Nous avons utilisé les bases des données tel que stabilis® ainsi que les revues scientifiques pour réaliser ce travail.

Une des conséquences de ces études est la réalisation d'économie par l'optimisation de la gestion des reliquats d'anticancéreux.

Mots clés : Stabilité, physico-chimique, cytotoxiques injectables, reconstitution, reliquat.



Abstract

Abstract

The preparation of injectable cytotoxics is carried out under the responsibility of pharmacists in compliance with good manufacturing practices and requires the availability of reliable physico-chemical stability data to guarantee the quality of the drugs administered and to optimize the costs of this preparation.

Several parameters influence stability, such as the composition of the specialty (excipients), the chemical form of the active ingredient, the dilution solvent, the final concentration of the active ingredient, the storage conditions and the final container.

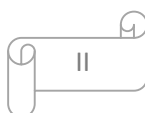
The absence of stability data for these drugs at the Anti-Cancer Center (CAC) of Blida, prompted us to establish a synthesis of the stability data on 12 molecules used in this center.

The objective of this work is to make these stability data available to CAC personnel.

We used databases such as stabilis® and scientific journals to carry out this work.

One of the consequences of these studies is the achievement of savings by optimizing the management of leftover anticancer drugs.

Keywords: Stability, physico-chemical, injectable cytotoxics, reconstitution, leftover.



Bibliographie

Bibliographie

1. EMConsulte. *Vétérinaire, Chimiothérapie anticancéreuse*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.em-consulte.com/article/264253/chimiotherapie-anticancereuse»](https://www.em-consulte.com/article/264253/chimiotherapie-anticancereuse).
2. EMConsulte. *Anticancéreux cytotoxiques*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.em-consulte.com/article/256117/anticancereux-cytotoxiques»](https://www.em-consulte.com/article/256117/anticancereux-cytotoxiques).
3. John LibbeyEurotext. *Bulletin du Cancer, Chimiothérapie et toxicité rénale*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/chimiotherapie_et_toxicite_renale_279288/article.phtml»](https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/chimiotherapie_et_toxicite_renale_279288/article.phtml).
4. SEMANTIC SCHOLAR. *Les poisons du fuseau*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.semanticscholar.org/paper/Les-poisons-du-fuseau-Robert/1056397995f60b5f722ac453500ebb63f0f6371e»](https://www.semanticscholar.org/paper/Les-poisons-du-fuseau-Robert/1056397995f60b5f722ac453500ebb63f0f6371e)
5. John LibbeyEurotext. *Hématologie, Traitement conventionnel du myélome multiple*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/traitement_conventionnel_du_myelome_multiple_140052/article.phtml»](https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/traitement_conventionnel_du_myelome_multiple_140052/article.phtml).
6. EMConsulte. *Cancer /Radiothérapie, Principales utilisations thérapeutiques des anticorps monoclonaux en cancérologie*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.em-consulte.com/article/14747/principales-utilisations-therapeutiques-des-antico»](https://www.em-consulte.com/article/14747/principales-utilisations-therapeutiques-des-antico).
7. EMConsulte. *Réanimation, Thérapies ciblées et immun modulation dans les tumeurs solides*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.em-consulte.com/article/51814/therapies-ciblees-et-immunomodulation-dans-les-tum»](https://www.em-consulte.com/article/51814/therapies-ciblees-et-immunomodulation-dans-les-tum).
8. Gard, c., et al. *isotechnie et pharmacie hospitalière*. - Application aux anticancéreux. 2006.
9. European Medicines Agency. *ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf»](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf).
10. Vigneron, J., *Stability studies of drugs used in oncology : the role of the hospital pharmacist*. 2006. pp. 75-6.
11. PHARMACOPEIAonline. *stability considerations in dispensing practice*. [en ligne] . disponible sur : [«http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1_c1191.asp»](http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1_c1191.asp).
12. National Library of Medicine. *Avoiding common flaws in stability and compatibility studies of injectable drugs*. [en ligne]. disponible sur : [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6881152/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6881152/)
13. ScienceDirect. *Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X16000317»](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X16000317).
14. A-G, Cave., *la stabilité des médicaments anticancéreux : point de vue L'AFSSAPS. faculté de pharmacie d'amiens*. p. 03.
15. J.M. Canonge J F. Tournamille, K. Savelli. *unité de pharmacie clinique oncologique, hopitalpurpan, CHU.Toulouse*.
16. National Library of Medicine. *Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1 mL polypropylene syringes for intravitreal administration*. [en ligne]. disponible sur : [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22655582/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22655582/).

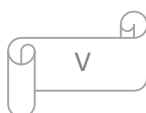


Bibliographie

17. NagwaMasaudKhalifa. *Empirical and Kinetic Models for the Determination of Pharmaceutical Product Stability. Master of Applied Science in Chemical Engineering*. University of Waterloo, 2010, 96p.
18. Airaudo CB, Gayte-Sorbier A, Hadji-Minaglou MF,. *interactions entre les médicaments et leurs contenants transitoires au cours des perfusions. Agressologie*. 1988. pp. 29(11):743-65.
19. Denis BROSSARD, Valérie CHEDRU-LEGROS, Sylvie CRAUSTE-MANCIET, Sandrine FLEURY-SOUVERAIN, Frédéric LAGARCE, Pascal ODOU, Sandrine ROY, Farshid SADEGHIPOUR, Valérie SAUTOU. *guide méthodologique des études de stabilité des préparations*. avril 2013. 74 p.
20. Michael E. Aulton, Kevin M.G. Taylor. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 4th Edition, Aulton & Taylor*, 2013. 912 p.
21. Allen., Loyd V. *COMPOUNDING, STABILITY AND BEYOND-USE DATES. Secundum Artem Current & Practical Compounding Information for the Pharmacist*. pp. 1-6.
22. Deliang Zhou, William R. Porter and Geoff G.Z. Zhang. *Drug Stability and Degradation Studies. In Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory And Practice. USA: Academic Press is an imprint of Elsevier*. 2009. pp. 87-124.
23. Li, Min. *Organic Chemistry of Drug Degradation. UK : RSC Drug Discovery*,. 2012. 336 p.
24. Porter, William R. *Impact of API Physicochemical Properties on Cleaning Method Design and Cleaning Validation. Journal of Validation technology*, 2011, 96 p.
25. ResearchGate. *Stabilité physico-chimique d'injectables reconstitués en milieu hospitalier : 35 ans de recueil de données*. [en ligne]. disponible sur : [«https://www.researchgate.net/publication/319631395_Stabilite_physicochimique_d%27injec table_reconstitues_en_milieu_hospitalier_35_ans_de_recueil_de_donnees»](https://www.researchgate.net/publication/319631395_Stabilite_physicochimique_d%27injec table_reconstitues_en_milieu_hospitalier_35_ans_de_recueil_de_donnees).
26. CAPP-INFO. *INFLUENCE DE LA LUMIERE SUR LA STABILITE DES MEDICAMENTS*. [en ligne]. disponible sur : [«https://pharmacie.hug.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo38.pdf»](https://pharmacie.hug.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo38.pdf).
27. Renaud, RESPAUD. *Etude de stabilité de médicaments anticancéreux injectables : apports analytiques et pharmaceutiques. Sciences de la vie et de la santé, université François – Rabelais, 09 décembre 2011, 147 p.*
28. National Library of Medicine. *Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in Ambulatory pump reservoirs*. [en ligne]. disponible sur : [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8729637/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8729637/).
29. Duriez, A., et al.,. *Stability of azacitidine suspensions. Ann Pharmacother*, 2011. p. 546.
30. National Library of Medicine. *Stability of dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags*. [en ligne]. disponible sur : [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12132562/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12132562/).
31. Husson, M.C., et al.,. *Médicaments anticancéreux. ed. E.M. Internationales*. 1995.
32. National Library of Medicine. *Stability, compatibility, and plasticizer extraction of taxol (NSC- 125973) injection diluted in infusion solutions and stored in various containers*. [en ligne]. disponible sur : [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1679294/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1679294/).

Bibliographie

33. bounsignori, cathy. les erreurs médicamenteuses et le circuit du médicament anticancéreux. Pharmacien Inspecteur de Santé Publique, mémoire de l'école nationale de la santé publique. 2003 , 41p.
34. LOISON, GEOFFREY. *Mise en place des doses standards de chimiothérapie au centre hospitalier du Mans. thèse d'état de docteur en pharmacie. Université Angers, 09 octobre 2013, 107 p.*
35. GRIMAU, Julie. *Etude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapie au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hopitaux de Marseille .Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Aix-Marseille Université - Faculté de pharmacie , 2017, 206p .*
36. BANKENG, MOAFO christelle. *Formation du personnel en unité de préparation d'anticancéreux: proposition d'un plan outil de formation théorique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, 19 septembre 2016, 151p.*
37. BOULEY., Martine. *La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : Démarche qualité et inspection. Mémoire de l'école nationale de la santé publique : Rennes, 2002, 65 p.*
38. Isabelle PRINCET. *Préparation des anticancéreux .2012. 10-11 p.*
39. A., DAUPHIN. *Argument en faveur d'une centralisation de la reconstitution. In Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration-optimisation , Ed Médicales Internationales,. 1995. 1107-1108 p.*
40. National Library of Medicine. *Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference.* [en ligne] disponible sur : [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840442/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840442/).
41. Scodellaro, Antoine. *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. THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. UNIVERSITE DE ROUEN; 2013, 133 p.*
42. d'Huart, Elise. *Optimisation de l'administration des médicaments injectables en soins intensifs : de la pratique clinique à la réalisation d'études de stabilité. THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE. UNIVERSITE DE LORRAINE, 2019, 277p.*
43. Gaëlle, LE ROCH. *Etude de faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéo numérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'institut universitaire du cancer de Toulouse. pour obtention diplôme d'état de docteur en pharmacie. . Toulouse, université de Bordeaux , 2016, 83 p.*
44. BRUKER. *guide de la spectroscopie infrarouge.*[en ligne]. disponible sur : [«https://www.bruker.com/fr/products-and-solutions/infrared-and-raman/ft-ir-routine-spectrometer/what-is-ft-ir-spectroscopy.html»](https://www.bruker.com/fr/products-and-solutions/infrared-and-raman/ft-ir-routine-spectrometer/what-is-ft-ir-spectroscopy.html).
45. Cornic, Laura. *évaluation de l'impact économique de la perte de reliquat des médicaments onéreux en oncologie, Thèse en vue du DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, UNIVERSITÉ DE RENNES 1, Rennes, 2016, 115 p.*
46. Lavoisier librairie professionnelle internationale. [En ligne]. Disponible sur : [«https://www.lavoisier.fr/livre/genie-pharmaceutique/handbook-on-injectable-drugs-20th-ed/descriptif_4191381 »](https://www.lavoisier.fr/livre/genie-pharmaceutique/handbook-on-injectable-drugs-20th-ed/descriptif_4191381).



Bibliographie

47. REPAIRE, Théau DU. COMMENT PREVENIR LES PROBLEMATIQUES DE STABILITE ET D'INCOMPATIBILITE PHYSICO-CHIMIQUE DES CHIMIOTHERAPIES INJECTABLES LORS DE LA MISE EN PLACE D'ESSAIS CLINIQUES DEVELOPPEMENT DE L'OUTIL RECITAL AU SEIN DU GROUPE HOSPITALIER TIMONE. diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université d'Aix-Marseille, Faculté de Pharmacie, 19 octobre 2018, 69 p.
48. King Guide To Parenteral Admixtures. [En ligne] .disponible sur: [«http://www.kingguide.com/index.html»](http://www.kingguide.com/index.html).
49. *Stabilis 4.0*. disponible sur: [«https://www.stabilis.org/»](https://www.stabilis.org/).
50. Pharmacopée Européenne. 6ème 2008. Monographie de cisplatine. (01/2008 : 0599)
51. Fourrier, Laurence. Mécanisme d'action de la drogue anticancéreuse cisdichlorodiammineplatine : étude de l'interaction entre les protéines de réplication des mésappariement et l'ADN platiné. Aspect Moléculaire et Cellulaire en Biologie .L'amphithéâtre Charles Sadron.l'université d'ORLÉANS, 11 septembre 2003, 208p.
52. Marie - Caroline Husson, Annie Becker. *Médicaments anticancéreux de la préparation à l'administration optimisation*. 1995.
53. Trissel, L.A., *Handbook on Injectable Drugs 13th Edition*, ed. A.S.o.H.- S. Pharmacists. 2005. p. 1645.
54. National Library of Medicine. *Characterization of cisplatin degradation as affected by pH and light*. [en ligne]. disponible sur: [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1882882/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1882882/).
55. National Library of Medicine. *Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly used intravenous solutions* .[en ligne]. disponible sur: [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548341/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548341/).
56. Programme national de toxicologie , Institut des sciences de la santé environnementale , National Institutes of Health (NTP). . 1992.
57. National Library of Medicine. *Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions- comparison of polyethylene with other container materials* .[en ligne]. disponible sur : [«https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10425371/»](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10425371/).
58. AJHP. *Stability of refrigerated and frozen solutions of doxorubicin hydrochloride*. [en ligne]. disponible sur : [«https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/36/11/1536/5194710»](https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/36/11/1536/5194710).
59. Résumé des Caractéristiques du Produit. Dictionnaire VIDAL, 2008.
60. vidal. .[en ligne].disponible sur : [«https://www.vidal.fr/»](https://www.vidal.fr/).
61. ScienceDirect. *Effects of PVC bags sterilization process on the 5-fluorouracil stability*. [en ligne]. disponible sur: [«https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014296129800221X»](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014296129800221X).
62. AJHP. *Stability of fluorouracil administered through four portable infusion pumps*. [en ligne]. disponible sur: [«https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/46/10/2036/5179279?redirectedFrom=PDF»](https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/46/10/2036/5179279?redirectedFrom=PDF).
63. CIRC. *Monographies sur l'évaluation du risque cancérigène des produits chimiques pour l'homme*. Genève : Organisation mondiale de la santé , Centre international de recherche sur le cancer. 1972.

Bibliographie

64. Vigneron, J., Stabilis 3. ; *Stabilité et compatibilité des médicaments injectables*. CDRom. 2005.
65. Springer Link. *Stability of solutions of doxorubicin and epirubicin in plastic minibags for intravesical use after storage at -20° C and thawing by microwave radiation*. [en ligne]. disponible sur: «<https://link.springer.com/article/10.1007/BF01959778>».
66. National Library of Medicine. *Photodegradation of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin measured by high-performance liquid chromatography*. [en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2229208/>».
67. National Library of medicine. *Chemical and physical stability of etoposide and teniposide in commonly used infusion fluids*. [en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2051255/>».
68. Kaijser, G.P., et al., A. *systematic study on the chemical stability of ifosfamide*. *J Pharm Biomed Anal.* 1991. pp. 9(10-12): p. 1061-7 .
69. AJHP. *Stability of ifosfamide in 0.9% sodium chloride solution or water for injection in a portable i.v. pump cassette* .[en ligne]. disponible sur : «<https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/49/5/1137/5183052?redirectedFrom=PDF>».
70. National Library of Medicine. *Stability and compatibility of antitumor agents in glass and plastic containers* .[en ligne]. disponible sur : « <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7325172/> »
71. Monographie de produit. *PACLITAXEL INJECTION USP, Paclitaxel pour injection*. [en ligne]. disponible sur: «<https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Paclitaxel%20Inj%20Monographie%20de%20produit.pdf>».
72. VIDAL. *substance active paclitaxel*. [en ligne]. disponible sur: «<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/paclitaxel-4403.html> »
73. National Library of Medicine. *A review of paclitaxel (Taxol) administration, stability, and compatibility issues* .[en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10232160/>»
74. National Library of Medicine. *Compatibility of paclitaxel injection vehicle with intravenous administration and extension sets* .[en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7856604/>».
75. National Library of Medicine. *Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components* .[en ligne]. disponible sur: « <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8362871/> ».
76. National Library of Medicine. *Compatibility of docetaxel and paclitaxel in intravenous solutions with polyvinyl chloride infusion materials*. [en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9066868/>».
77. MONOGRAPHIE AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS. *CARBOPLATINE INJECTABLE BP(carboplatine injectable*. [en ligne]. disponible sur: «https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202205/Carboplatin_PM_FR_257501_29-Mar-2022.pdf».
78. VIDAL. *Substance active carboplatine*. [en ligne]. disponible sur: «<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carboplatine-810.html>».

Bibliographie

79. National Library of Medicine. *A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate 'dose-banding'* .[en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873112/>».
80. UNSPfetudiant. *Médicaments antitumoraux dérivés du Platine*. [en ligne]. disponible sur: «http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2015_Bordeaux_Nuhrich_Platine/co/324_Conclusion.html».
81. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT. *Incompatibilités*. [en ligne]. disponible sur: «<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225326.htm>»
82. MONOGRAPHIE DE PRODUIT. *MELPHALAN POUR INJECTION Melphalan (sous forme de chlorhydrate)*. [en ligne]. disponible sur: «https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041796.PDF».
83. VIDAL. *Substance active melphalan*. [en ligne]. disponible sur: «<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/melphalan-2274.html>».
84. National Library of Medicine. *Stability of melphalan solutions during preparation and storage*. [en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4009450/>».
85. Base de données publique des médicaments. *résumé des caractéristiques du produit*. [en ligne]. disponible sur: «<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65547063&typedoc=R>».
85. MONOGRAPHIE DE PRODUIT. *CHLORHYDRATE D'ÉPIRUBICINE INJECTABLE*. [en ligne] disponible sur: «https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201802/2018.01.23_Epirubicin_PM_F_Level_3.pdf».
86. VIDAL. *Substance active épirubicine*. [en ligne]. disponible sur: «<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/epirubicine-6773.html>».
87. National Library of Medicine. *Stability of intravesicalepirubicin infusion: a sequential temperature study* .[en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14632958/>».
88. National Library of Medicine. *Stability of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin in plastic syringes and minibags* .[en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2229207/>».
89. National Library of Medicine. *Photodegradation of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin measured by high-performance liquid chromatography*. [en ligne]. disponible sur: «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2229208/>».
90. Résumé des Caractéristiques du Produit. *Durée de conservation*. [en ligne]. disponible sur : «<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223685.htm>».
91. MONOGRAPHIE DE PRODUIT. *Bléomycine pour injection USP (comme sulfate de bléomycine)*. [en ligne]. disponible sur : «https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201710/BLEOMYCIN_FOR_INJECTION_USP_PM_FR_0.pdf».
92. VIDAL. *Substance active bléomycine*. [en ligne]. disponible sur: «<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bleomycine-6692.html>».
93. Springer Link. *Stability of solutions of antineoplastic agents during preparation and storage for in vitro assaysII. Assay methods, adriamycin and the other antitumour antibiotics*. [en ligne]. disponible sur: «<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00299858>».

Bibliographie

94. Recommandations concernant l'administration des anti-cancéreux et la manipulation des excréta.[en ligne]. disponible sur: «https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2017/05/recommandations_concernant_l_administration_des_anticancereux_et_gestion_des_excretas_v_1_.finale.pdf»
95. Résumé des Caractéristiques du Produit. *Durée de conservation*. [en ligne]. disponible sur : «<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222812.htm>».
96. MONOGRAPHIE DE PRODUIT. *OXALIPLATINE INJECTION*. [en ligne]. disponible sur :
«<https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Oxaliplatine%20Injection%20Monographie%20de%20produit.pdf>»
97. NETCancer. *Oxaliplatine, informations générales*. [en ligne]. disponible sur:
«<https://netcancer.net/medicament/oxaliplatine/>».
98. RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS. *Raisons d'utiliser ce médicament*. [en ligne]. disponible sur:
«https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202007/Oxaliplatin_PI_FR_236783_2020.07.03.pdf».
99. Résumé des Caractéristiques du Produit. *Durée de conservation*. [en ligne]. disponible sur : «<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205318.htm>».
100. Résumé des Caractéristiques du Produit. *Incompatibilités*. [en ligne]. disponible sur : «<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205318.htm>».