

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1

UNIVERSITE BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**ETUDE PROSPECTIVE POUR L'ELABORATION D'UN
THESAURUS DE STABILITE DES ANTICANCEREUX
RECONSTITUES**

Mémoire de fin d'études

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

Session : Juin 2014

Présenté par :

- ALI SMAÏL Abir.
- DERRARDJA Mouna.
- DJERBOUA Nasreddine

Devant le jury :

- Pr OUAHRANI DJERMOUNE S. Maitre de conférences en galénique. Promotrice.
- Pr BELOUNI R. Professeur en Microbiologie. Président de jury.
- Dr DJELLOULI S. Maitre assistant en pharmacologie. Examineur.
- Dr BENHAMIDA. Maitre assistante en pharmacologie. Examinatrice.

2013/2014

Remerciements :

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les six années de maîtrise nous ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

Nous tenons à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la foi et de nous avoir permis d'en arriver là.

Nous tenons tout d'abord à remercier l'encadrante de cette thèse Professeur Djermoune pour ce thème, ses conseils précieux et tous ses efforts.

Nous sommes conscients de l'honneur que nous a fait Professeur Bellouni en étant président du jury.

Nous tenons à remercier Dr S Djellouli d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Enfin, nous adressons nos chaleureux remerciements aux dirigeants du laboratoire Pfizer et du laboratoire Mylan qui ont bien voulu répondre à nos questions.

Dédicace :

A maman et papa,

*Merci pour tous vos sacrifices et tout votre amour,
Merci d'avoir toujours été là pour moi,
Merci d'avoir cru en moi,
Et d'avoir approuvé mes choix,
Vous étiez toujours dans mon cœur et plus proches que
jamais.*

*Je vous remercie de m'encourager sans cesse et de m'avoir
appris à me battre et à réussir.*

*Je vous dois tout ce que je suis aujourd'hui et je ne
pourrais jamais vous remercier assez...*

*A mes frères Takj Eddine et Housseem Eddine, merci
pour votre soutien et vos encouragements*

*A mes tantes et mes oncles : Fouzia, Zoubida,
Aicha, Rabia et Hafida, à mes cousin(e)s : Fella,
Narimane, Amel et Yasmine,*

*A mes chers amis : Mouna, Nasreddine, Lyna,
Asma, Djamel Eddine, Wissem, Bilel, Narimane,
Djahida, Ali, Lilia, Yasmina,*

Je vous dédie ce modeste travail.

Abir

Dédicace :

A mon père, mon modèle à suivre celui qui m'a indiqué la bonne voie, papa ce travail est le résultat de vos sacrifices et de tous vos efforts pour faire de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A ma mère, ma source de tendresse, merci d'avoir été toujours présente à mes côtés et d'avoir cru en moi.

A ma sœur Ratiba et mes frères Noureddine, Taher : les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous,

A toute ma grande famille,

A mes cher(e)s ami(e)s : Abir, Nasreddine, Wissam, Bilel, Narimane, Lilia, Sarah, Djahida, Yasmina, Djamel Eddine, Rawnek, Besma, Safia, Rachda Afaf : Je vous aime.

Mouna

Dédicace :

Avec un énorme plaisir, une immense joie, et tout mon amour éternel que je dédie ce modeste travail :

A l'âme de ma chère grande mère Houria qui rêvait toujours de me voir dans cette place.

A mes très chers et adorables parent en particulier ma mère pour m'avoir encouragé et soutenu tout au long de ma vie.

A mes chères sœurs farida, zahia, et meriem pour son aide précieux, et qui ont été toujours derrière moi surtout dans cette période éprouvante.

A mes chers frères mohamed, mhamed, salah et youcef qui étaient la source de mon soutien moral.

A mon trinôme mouna et abir pour m'avoir tolérer durant toute l'année et pendant la réalisation de ce travail.

A mes amis mustapha, abdellah, saddik, nasreddine, fares et zohir Pour tous les moments inoubliables qu'on a passé ensemble, que ce travail soit l'expression de mon grand amour. Je vous souhaite une vie pleine du succès et joie.

At ous mes amis que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent et à toute personnes qui m'ont encouragé ou aidé au long de mes études...

Nasreddine

LISTE DES ABREVIATIONS

°C : degré Celsius

5-FU : 5-fluorouracile

ADN : acide desoxyribonucléique

AL : à l'abri de la lumière

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

CAC : Centre AntiCancer

CHOP : protocole de chimiothérapie comprenant cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone

Cnhim : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

DCI : Dénomination Commune Internationale

DEHP : di-2-ethylhexyl phtalates

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EPPI : eau pour préparations injectables

ESOP: European Society of Oncology Pharmacy

EVA : ethylvinylacétate

Fig : Figure

G : solution de glucose

GMP : Good Manufacturing Practice

h : heure

HER 2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

HPLC : chromatographie liquide haute performance

ICH : *International Conference on Harmonisation*

INCa : Institut National du Cancer

IV : intraveineux

j : jour

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

Lum : exposé à la lumière

mg : milligramme

min : minute

ml : millilitre

NaCl : solution de chlorure de sodium

OMS : Organisation mondiale de Santé

ORL : Oto Rhino-Laryngologie

PCH : Pharmacie Centrale des Hôpitaux

PE : polyéthylène

POF : polyoléfine

PP : polypropylène

PVC : polychlorure de vinyle

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

RL : solution de Ringer lactate

SFPO : French Society for Oncology Pharmacy

T : température

TA : température ambiante

Tab : Tableau

V : Verre

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : formule développée de carboplatine.

Figure 2 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Carboplatine Mylan®.

Figure 3 : formule développée de cisplatine.

Figure 4 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Cisplatine Mylan®.

Figure 5 : formule développée de cyclophosphamide.

Figure 6 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de l'Endoxan Asta®.

Figure 7 : formule développée de l'ifosfamide.

Figure 8 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de l'Holoxan®.

Figure 9 : formule développée de dactinomycine.

Figure 10 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Cosmegen®.

Figure 11 : formule développée de daunorubicine.

Figure 12 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Cerubidine®.

Figure 13 : formule développée de doxorubicine.

Figure 14 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de l'Adriblasrine®.

Figure 15 : formule développée de l'epirubicine.

Figure 16 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Farmorubicine®.

Figure 17 : formule développée de bleomycine.

Figure 18 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Bleomycine Roger Bellon®.

Figure 19 : formule développée de cytarabine.

Figure 20 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de l'Aracytine®.

Figure 21 : formule développée d'etoposide.

Figure 22 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Vepeside®.

Figure 23 : formule développée de 5 fluoro-uracyl.

Figure 24 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Fluoro-uracile Meram®.

Figure 25 : formule développée de pemetrexed.

Figure 26 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées d'Alimta®.

Figure 27 : formule développée de fludarabine.

Figure 28 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Fludara®.

Figure 29 : formule développée de méthotrexate.

Figure 30 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Méthotrexate Mylan.

Figure 31 : formule développée de docetaxel.

Figure 32 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Taxotere®.

Figure 33 : formule développée de paclitaxel.

Figure 34 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Taxol®.

Figure 35 : formule développée de vinblastine Sulfate.

Figure 36 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Velbe®.

Figure 37 : formule développée de vincristine Sulfate.

Figure 38 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées d'Oncovin®.

Figure 39 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées d'Avastin.

Figure 40 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées d'Erbix®.

Figure 41 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Mabthera®.

Figure 42 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Herceptin®.

Figure 43 : synthèse de donnée de stabilité des solutions diluées de Folate de Calcium Aguetant®.

Figure 44 : stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité – logigramme.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Zone climatique selon l'OMS

Tableau 2: Les différents principes anticancéreux utilisés actuellement en Algérie

Tableau 3: Les différents génériques anticancéreux utilisés actuellement en Algérie

Tableau 4: Les médicaments génériques et leurs principes

Tableau 5: comparaison des paramètres de stabilité de Bleomycine Roger Bellon®/ Bleolem®

Tableau 6: comparaison des paramètres de stabilité de l'Endoxan®/ Famisas®

Tableau 7: comparaison des paramètres de stabilité de l'Aracytine®/Aracid®

Tableau 8: comparaison des paramètres de stabilité de Cosmegen®/ Dacticin®

Tableau 9: comparaison des paramètres de stabilité de Cerubine®/ Rubilem®

Tableau 10: comparaison des paramètres de stabilité de l'Adriblastine®/ Doxolem®

Tableau 11: comparaison des données de Farmorubicine/ Epirubicine Mylan®

Tableau 12: comparaison des paramètres de stabilité de Vepeside®/ Posidan®

Tableau 13: comparaison des paramètres de stabilité de FU Meram®/ FU Ebewe®/ Utoral®

Tableau 14: comparaison des paramètres de stabilité de Taxol®/Praxel®

Tableau 15: comparaison des paramètres de stabilité de Velbe®/ Lemblastine®

Tableau 16: comparaison des paramètres de stabilité de l'Oncovin®/ Cytocristin®

GLOSSAIRE :

Médicament :

La définition du mot médicament est fixée par une loi du 26/02/07 du code de la santé publique.

«On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.»

Médicament princeps: Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet (environ 10 ans d'exploitation). A l'expiration du brevet, une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par d'autres laboratoires: c'est le médicament générique.

Médicament générique : L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 a introduit la première définition technique légale du médicament générique : « on entend par spécialité générique d'une autre spécialité une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées » Art. R5123-2 du Code de la santé publique

Biodisponibilité : Fraction de la dose du médicament administré qui atteint la circulation générale suite à une administration extravasculaire et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.

Bioéquivalence : Deux médicaments sont bioéquivalents s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et si leur biodisponibilité (vitesse et taux d'absorption), après administration de la même dose molaire, est suffisamment voisine pour que l'on puisse s'attendre à des effets essentiellement identiques.

Anticancéreux : terme générique qui regroupe des substances actives contre les cancers; leur classification est basée sur la structure chimique de la substance active et sur leur mécanisme d'action. (cnhim)

Cytostatiques : anticancéreux qui agissent par blocage du cycle d'évolution naturelle de la cellule ; à ce jour (AMM) les principaux cytostatiques sont les dérivés hormonaux et les agents anti-hormonaux.(cnhim)

Cytotoxiques : anticancéreux qui provoquent des altérations métaboliques et morphologiques de la cellule conduisant à sa mort ; ils sont aujourd'hui classés en :

Alkylants, Médicaments induisant ou stabilisant les coupures d'ADN, Antimétabolites, Poisons du fuseau. (cnhim)

Lyophilisat : les lyophilisats peuvent être dissous dans un solvant pour la préparation d'une solution injectable, auriculaire, nasale, etc. ou être présentés sous forme d'un comprimé à dissoudre dans un verre d'eau, à sucer ou à laisser fondre sous la langue.

La radiothérapie : Traitement locorégional* des cancers*. Elle consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons* ou radiations) pour détruire les cellules* cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation* a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus* sains et les organes avoisinants. (Institut national du cancer)

Hormonothérapie : Traitement du cancer qui vise à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse. Certains cancers sont hormonosensibles : la croissance de leurs cellules est activée par une hormone. Ils peuvent donc, dans certains cas, être traités par une hormonothérapie qui va empêcher l'action de l'hormone sur les cellules cancéreuses et donc, freiner ou stopper le développement du cancer. (Institut national du cancer)

Préparation des doses individuelles en système décentralisée : préparation dans les services de soins par les infirmiers contrairement au système de préparation en centralisé qui se fait sous la responsabilité de la pharmacie de l'hôpital

Reconstitution : la reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou de médicaments expérimentaux est une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, ect. Avec pour un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le RCP, ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale (57)

Bonnes pratiques de fabrication : Les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (GMP). Les BPF sont rattachées au code de santé publique et donnent les directives à suivre pour garantir la qualité du produit.

Constitué de 9 chapitres, ce texte opposable rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques : Gestion de la qualité, personnel, locaux et matériels, documentation, production, contrôle de la qualité, fabrication et analyse en sous-traitance (Version N 011/8 bis paru au bulletin officiel en juillet 2011)

Il existe plusieurs BPF : BPF Européenne, BPF américaine, BPF algérienne ...

Sommaire	
REMERCIEMENTS	I
LISTE DE DES ABREVIATIONS	V
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
GLOSSAIRE	X
SOMMAIRE	XII
I. INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE	1
1. Objectif	2
II. TRAVAUX ANTERIEURS	3
1. Stabilité du médicament	3
2. Stabilité des médicaments injectables	3
3. Particularité des médicaments anticancéreux injectables	3
3.1. Stabilité microbiologique	4
3.1.1. Fabrication des médicaments stériles	4
a. Asepsie	
3.2. La stabilité physico-chimique	4
3.2.1. La compatibilité physique	
3.2.2. La stabilité chimique	
4. Facteurs influençant la stabilité	5
4.1 Composition de la spécialité	5
4.2 Forme chimique du principe actif.....	6
4.3 Solvants de dilution	6
4.4 Concentration finale	6
4.5 Conditions de conservation	6
4.5.1 Température	
4.5.2 Exposition à la lumière	
4.6 Contenant final	7
4.6.1 Les matériaux de conditionnements envisageables	
5. Essais de stabilité	8
5.1. Conditions des essais de stabilité	8
5.1.1. Etudes de dégradation accélérée : (ou études de stress)	
5.1.2. Etudes de stabilité en temps réel (à long terme)	
5.2. Objectifs des études de stabilité	10
5.2.1. Objectifs des études de stabilité sur le principe actif	
5.2.2. Objectifs des études de stabilité sur le produit fini	
6. Stabilité des anticancéreux	11
6.1. Agents alkylants	12
Carboplatine.....	12
Cisplatine	13
Cyclophosphamide	14
Ifosfamide	15
6.2. Agents intercalants	16
Dactinomycine.....	16
Daunorubicine	17
Doxorubicine	18
Epirubicine	19

6.3. Agents scindants.....	20
Bléomycine	20
6.4. Anti-métabolites	21
Cytarabine	21
Etoposide	22
5Fluorouracile.....	23
Pemetrexed	25
Fludarabine Phosphate.....	26
Méhotrexate	27
6.5. Poisons du fuseau	28
Docetaxel	28
Paclitaxel	29
Vinbastine	31
Vincristine	32
6.6. Anticorps monoclonaux	33
Bévacuzimab	33
Cétuximab	34
Nimotuzumab.....	35
Rituximab	35
Trasuzumab.....	36
6.7. Autres	37
L'asparaginase.....	37
Folinate de Calcium.....	38
III. MATERIELS ET METHODES	39
IV. RESULTATS ET DISCUSSION	44
V. CONCLUSION	59
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	XIV
RESUME	XXI
ABSTRACT	XXII

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Acott SR, Hart M. *Physical and chemical stability of Taxotere 1-vial 20mg/mL infusion solution following refrigerated storage*. EJHP 2010 ; 16, 5: 26-28.
2. Adams PS, Haines-Hutt RF, Bradford E, Palmer A, Rowland CG. *Pharmaceutical aspects of home infusion therapy for cancer patients*. Pharm J 1987 ; 238: 476-478.
3. Allen LV Jr, Stiles ML, Prince SJ, Smeeding J. *Stability of 14 drugs in the latex reservoir of an elastomeric infusion device*. Am J Health-Syst Pharm 1996 ; 53: 2740-2743.
4. Arnaud P, Canonge JM, Crauste-. *Stabilité. Isotechnie hospitalière*. 2006 GERPAC , 124-132
5. B Braun. *Etude de stabilité des médicaments en Ecoflac® 2001*
6. Baud-Camus F, Crauste-Manciet S, Klein E, Richard L, Brossard D. *Stability of fluorouracil in polypropylene syringes and ethylene vinyl acetate infusion-pump reservoirs*. Am J Health-Syst Pharm 1996 ; 53: 1457-1458.
7. Beijnen JH, Vendrig DEMM, Underberg WJM. *Stability of vinca alkaloid anticancer drugs in three commonly used infusion fluids*. J Parenter Sci Technol 1989 ; 43: 84-87.
8. Beijnen JH, Beijnen-Bandhoe U, Dubbelman AC, Van Gijn R, Underberg WJM. *Chemical and physical stability of etoposide and teniposide in commonly used infusion fluids*. J Parenter Sci Technol 1991 ; 45: 108-112
9. Beijnen JH, van Gijn R, Challa EE, Kaijser GP, Underberg WJM. *Chemical stability of two sterile, parenteral formulations of cyclophosphamide (Endoxan) after reconstitution and dilution in commonly used infusion fluids*. J Parenter Sci Technol 1992 ; 46: 111-116.
10. Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M. *Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions - comparison of polyethylene with other container materials*. Int J Pharm 1999 ; 185: 113-121.
11. Institut national du cancer, référentiel de bon usage hors GHS "cancer du sein 2008"
12. Benaji B, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Goudaliez F, Mallevais ML, Cazin M, Gressier B, Cazin JC. *Stability and compatibility of cisplatin and carboplatin with PVC infusion bags*. J Clin Pharm Ther 1994 ; 19: 95-100.

13. Biondi L, Nairn JG. *Stability of 5-fluorouracil and flucytosine in parenteral solutions*. Can J Hosp Pharm 1986 ; 39: 60-66.
14. Chaussard M, Elias C, Petit A, Bellenger P, Jourdan N, Faure P, El Kateb N. *Stabilité physico-chimique d'un mélange intradermique de bléomycine-lidocaïne-adrénaline dilué en poche de NaCl 0,9%*. Hopipharm Congress, Lyon France May 2013 2013
15. Cheron, J.M., *Modalités de manipulation des protéines utilisées dans le traitement des cancers*. 2006.
16. Chevrier R, Sautou V, Pinon V, Demecop F, Chopineau J. *Stability and compatibility of a mixture of the anti-cancer drugs etoposide, cytarabine and daunorubicine for infusion*. Pharm Acta Helv ; 70: 141-148. 1995
17. Chin A, Ramakrishnan RR, Yoshimura NN, Jeong EWS, Nii LJ, DiMeglio LS. *Paclitaxel stability and compatibility in polyolefin containers*. Ann Pharmacotherapy 1994 ; 28: 35-36.
18. Cradock JC, Kleinmann LM, Rahman A. *Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate*. Am J Hosp Pharm 1978 ; 35: 402-406.
19. Dalle M, Sautou-Miranda V, Balaýssac D, Bourlon S, Bagel S, Chopineau J. *Peut-on conditionner les solutions de docétaxel dans des poches en PVC ?*. J Pharm Clin 2006 ; 25, 3: 147-152.
20. De Vroe C, De Muijnck C, Remon JP, Samsom M. *A study on the stability of three antineoplastic drugs and on their sorption by IV delivery systems and end-line filters*. Int J Pharm 1990 ; 65: 49-56.
21. Diaz Amador F, Sevilla Azzati E, Herreros de Tajeda y Lopez-Coterilla A. *Stability of carboplatin in polyvinyl chloride bags*. Am J Health-Syst Pharm 1998 ; 55: 602, 604.
22. Institut national du cancer, référentiel de bon usage hors GHS "cancer dégestif 2006
23. Dine T, Luyckx M, Cazin JC, Goudaliez F, Mallevais ML. *Stability and compatibility studies of vinblastine, vincristine, vindesine and vinorelbine with PVC infusion bags*. Int J Pharm ; 77: 279-285. 1991
24. Dine T, Cazin JC, Gressier B, Luycks M, Brunet C, Cazin M, Goudaliez F, Mallevais ML, Toraub I. *Stability and compatibility of four anthracyclines: doxorubicin, epirubicin, daunorubicin and pirarubicin with PVC infusion bags*. Pharm Weekbl [Sci] 1992 ; 14: 365-369.
25. Dine T, Lebegue S, Benaji B, Gressier B, Segard V, Goudaliez F, Luyckx M, Brunet C, Mallevais ML, Kablan J, Cazin M, Cazin JC. *Stability and compatibility studies of four cytostatic agents (fluorouracil, dacarbazine,*

- cyclophosphamide and ifosfamide) with PVC infusion bags. Pharm Sci Communications 1994 ; 4: 97-101.*
26. Données fournies par l'ICH
 27. Données Fournies par l'OMS [Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations 34^{eme} rapport, Geneve, OMS, 1996 (OMS, série de rapports techniques, N°863)]
 28. Données fournies par Vidal® 2014 France
 29. Donyai P, Sewell GJ. *Physical and chemical stability of paclitaxel infusions in different container types. J Oncol Pharm Practice 2006 ; 12, 4: 211-222.*
 30. Institut national du cancer, référentiel de bon usage hors GHS "oncologie thoracique 2007
 31. Farhang-Asnafi S, Callaert S, Barre J, Tillement JP, Thebault A. *Influence of intravenous admixtures on the stability of the new solution of 5-fluorouracil. J Pharm Clin 1997 ; 16: 45-48.*
 32. Fransman, W., et al., *A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. The Annals of occupational hygiene, 2007. 51(3): p. 231-9.*
 33. Fresenius Kabi *Dossier technique Freeflex® 2003*
 34. Fuhrman LC, Godwin DA, Davis RA. *Stability of 5-fluorouracil in an extemporaneously compounded ophthalmic solution. Int J Pharm Compound 2000 ; 4, 4: 320-323.*
 35. Gard, C., et al., *Isotechnie et Pharmacie hospitalière - Application aux anticancéreux.*
 36. Gras C, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Brigas F, Chopineau J. *Compatibility of etoposide solution with polyvinyl chloride and low density polyethylene containers and its stability in different storage conditions. EJHP 2002 ; 2: 33-40.*
 37. Jean Vigneron, Stabilis, 201
 38. Henriët Thet al. *Stabilité de la vincristine sans conservateurs. Congrès HOPIPHARM 2010 1520B Braun Etude de stabilité des médicaments en Ecoflac® 2001*
 39. Hoffman DM, Grossano DD, Damin LA, Woodcock TM. *Stability of refrigerated and frozen solutions of doxorubicin hydrochloride. Am J Hosp Pharm 1979 ; 36: 1536-1538.*
 40. Husson, M.C. and A. Becker, *Médicaments anticancéreux*, ed. E.M. Internationales. 1995. 1519.

41. James, A. and M. Schmid, *Les injections*, L.B.S.-S.d. formation, Editor. 1993
42. Joel SP, Clark PI, Slevin ML. *Stability of the iv and oral formulations of etoposide in solution*. Cancer Chemother Pharmacol 1995 ; 37, 1: 117-124.
43. Art.R5123-2du code de la santé publique
44. Kaiser J , Kramer I. *Physicochemical Stability of Diluted Trastuzumab Infusion Solutions in Polypropylene Infusion Bags*. Int J Pharm Compound 2011 ; 15, 6 : 515-520.
45. INCA
46. Kattige A. *Long-term physical and chemical stability of a generic paclitaxel infusion under simulated storage and clinical-use conditions*. EJHP Science 2006 ; 12, 6: 129-134.
47. Keusters L, Stolk LML, Umans R, Van Asten P. *Stability of solutions of doxorubicin and epirubicin in plastic minibags for intravesical use after storage at -20°C and thawing by microwave radiation*. Pharm Weekbl [Sci] 1986 ; 8: 194-197.
48. Koberda M, Zieske PA, Raghavan NV, Payton RJ. *Stability of bleomycin sulfate reconstituted in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection stored in glass vials or polyvinyl chloride containers*. Am J Hosp Pharm 1990 ; 47: 2528-2529.
49. Lepage R, Walker SE, Godin J. *Stability and compatibility of etoposide in normal saline*. Can J Hosp Pharm 2000 ; 53: 338-345.
50. MacLeod S, Sewell G. *Physical and chemical stability of docetaxel infusions*. EJHP 2011 ; 17, 2: 39-43.
51. Martel P, Petit I, Pinguet F, Poujol S, Astre C, Fabbro M. *Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs*. J Pharm Biomed Anal 1996 ; 14: 395-399.
52. Mittner A, Vincze Z, Jemnitz K. *Stability of vinblastine sulphate containing infusions*. Pharmazie 1999 ; 54: 625-626.
53. Mittner A, Vincze Z, Jemnitz. *Stability of cyclophosphamide containing infusions*. Pharmazie 1999 ; 54: 224-225.
54. Munoz M, Girona V, Pujol M, Duran S, Vicente P, Solé LA. *Stability of ifosfamide in 0.9% sodium chloride solution or water for injection in a portable IV pump cassette*. Am J Hosp Pharm 1992 ; 49: 1137-1139
55. Northcott M, Allsopp MA, Powell H, Sewell GJ. *The stability of carboplatin, diamorphine, 5-fluorouracil and mitozantrone infusions in an ambulatory pump under storage and prolonged "in use" conditions*. J Clin Pharm Ther 1991 ; 16: 123-129.
56. Rcp

57. Ffaye.k et al 2008, convention de type de soustraction de preparation de chimiothérapie anticancereuse ou reconstitution de spécialité pour chimiothérapie antécancéreuse, revue de 5page
58. Roberts S, Sewell GJ. *Stability and compatibility of 5-fluorouracil infusions in the Braun Easypump®*. J Oncol Pharm Practice 2003 ; 9: 109-112.
59. Rochard E, Chapelle G, Bouquet S, Barthes D, Courtois PH. *Stability of fluorouracil and cytarabine in ethylvinylacetate containers*. J Pharm Clin 1989 ; 9: 31-35.
60. RCP mise à jour du 14 mars 2008
61. Rochard E, Barthes D, Courtois P. *Stability of cisplatin in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs*. J Clin Pharm Ther 1992 ; 17: 315-318
62. Rochard E, Chapelle G, Bouquet S, Barthes D, Courtois PH. *Stability of fluorouracil and cytarabine in ethylvinylacetate containers*. J Pharm Clin 1989 ; 9: 31-35
63. Rochard EB, Barthes DMC, Courtois PY. *Stability of fluorouracil, cytarabine, or doxorubicin hydrochloride in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs*. Am J Hosp Pharm 1992 ; 49: 619-623.
64. Sautou-Miranda V, Brigas F, Thibault M, Chopineau J. *Compatibility of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin with low-density polyethylene and polyvinyl chloride, and stability in various conditions of storage*. EJHP 2001 ; 7, 3: 108-115.
65. Sautou-Miranda V, Brigas F, Vanheerswinghels S, Chopineau J. *Compatibility of paclitaxel in 5% glucose solution with ECOFLAC® low density polyethylene containers - Stability under different storage conditions*. Int J Pharm 1999 ; 178: 77-82.
66. Seargeant, L.E., et al, *In vitro stability and compatibility of daunorubicin, cytarabine, and etoposide*. Cancer Treat Rep, 1987. 71(12): p. 1189-92.
67. Sewell G. *Physical and chemical stability of cisplatin infusions in PVC containers*. EJOP 2010 ; 4, 3: 11-13.
68. Sewell GJ, Riley CM, Rowland CG. *The stability of carboplatin in ambulatory continuous infusion regimes*. J Clin Pharm Ther 1987 ; 12: 427-432.
69. *Stabilité physico-chimique de la gamme oncologie Ebewe Pharma France après dilution*. Ebewe Pharma 2009 1522 Maco Pharma Macoflex N® 2001
70. *Stability of Alexan "Ebewe" infusion solutions*. Ebewe Pharma 2007

71. *Stability of doxorubicin "Ebewe" infusion solutions*. Ebewe Pharma 2007
72. *Stability of epirubicin "Ebewe" infusion solutions*. Ebewe Pharma 2007
73. Stecher AL, Morgantetti de Deus P, Polikarpov I, Abrahao-Neto J. *Stability of L-asparaginase: an enzyme used in leukemia treatment*. Pharm Acta Helv 1999 ; 74: 1-9.
74. Stoltz, J.A., et al., *Changes in injecting practices associated with the use of a medically supervised safer injection facility*. J Public Health, 2007. 29(1): p. 35-39.
75. Thiesen J, Krämer I. *Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers*. Pharm World Sci 1999 ; 21: 137-141.
76. Thomas, M., M.D. Sanborn, and R. Couldry, *I.V. admixture contamination rates: traditional practice site versus a class 1000 cleanroom*. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists, 2005. 62(22): p. 2386-92
77. Trissel LA, Parks NPT, Santiago NM. *Visual compatibility of fludarabine phosphate with antineoplastic drugs, anti-infectives, and other selected drugs during simulated Y-site injection*. Am J Hosp Pharm 1991 ; 48: 2186-2189.
78. Trissel LA, Zhang Y1, Cohen MR. *The stability of diluted vincristine sulfate used as a deterrent to inadvertent intrathecal injection*. Hosp Pharm 2001 ; 36: 740-745.
79. Trissel, L.A., *Handbook on Injectable Drugs 13th Edition*, ed. A.S.o.H.-S. Pharmacists. 2005. 1645.
80. Trittler R, Sewell G. *Stability of vincristine (TEVA) in original vials after re-use in dilute infusions in polyolefin bags and in polypropylene syringes*. EJOP 2011 ; 5,1: 10-14.
81. The practical stability of anticancer drugs: SFPO and ESOP
82. Trittler R. *New stability studies for fludarabine according to the European Pharmacopoeia 7.0* EJOP 2012 ; 6, 1: 1-2.
83. Vieillard V, da Silva R, Astier A, Paul M. *Physicochemical stability of diluted trastuzumab solutions stored 6 months at 4°C*. ECOP Congress, Budapest, Hungary 2012.
84. Vigneron, J., *Etudes de stabilité et de compatibilité des médicaments en pharmacie hospitalière*. DU de Pharmacie Oncologique, 2006.

85. Vincke BJ, Verstraeten AE, El Eini DID, Mc Carthy TM. *Extended stability of 5-fluorouracil and methotrexate solutions in PVC containers.* Int J Pharm 1989 ; 54: 181-189.
86. Walker S.E, Charbonneau F, Law S. *Stability of Docetaxel Solution after Dilution in Ethanol and Storage in Vials and after Dilution in Normal Saline and Storage in Bags.* Can J Hosp Pharm 2007 ; 60, 4: 231-237.
87. Walker S, Lau D, DeAngelis C, Iazetta J, Coons C. *Doxorubicin stability in syringes and glass vials and evaluation of chemical contamination.* Can J Hosp Pharm 1991 ; 44: 71-78.
88. Walker SE, Lau DWC, DeAngelis C, Iazetta J, Coons C. *Epirubicin stability in syringes and glass vials and evaluation of chemical contamination.* Can J Hosp Pharm 1990 ; 43: 265-272.
89. Waugh WN, Trissel LA, Stella VJ. *Stability, compatibility, and plasticizer extraction of taxol (NSC-125973) injection diluted in infusion solutions and stored in various containers.* Am J Hosp Pharm 1991 ; 48: 1520-1524.
90. Weir PJ, Ireland DS. *Chemical stability of cytarabine and vinblastine injections.* Br J Pharm Pract 1990 ; 12: 53-54, 60.
91. Williams DA, Naik A. *Precipitation of paclitaxel from continuous infusion fluids.* J Infus Chemother 1994 ; 4: 140-142.
92. Wood MJ, Irwin WJ, Scott DK. *Stability of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin in plastic syringes and minibags.* J Clin Pharm Ther 1990 ; 15: 279-289.
93. Xu QA, Trissel LA, Martinez JF. *Stability of paclitaxel in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection at 4, 22, or 32°C.* Am J Hosp Pharm 1994 ; 51: 3058-3060.
94. Zambon Biomedica Guidelines for the administration of drugs using the Home Pump®/Homepump Eclipse® disposable elastomeric infusion systems 1998
95. Zhang Y, Trissel LA. *Physical and chemical stability of pemetrexed solutions in plastic syringes.* Ann Pharmacotherapy 2005 ; 39, 12: 2026-2028.
96. Underberg WJM, Beijnen JH, Rosing H, De Vries PA. *Stability of anthracycline antitumour agents in infusion fluids.* J Parenter Sci Technol 1985 ; 39: 220-222.
97. Benvenuto JA, Anderson RW, Kerkof K, Smith RG, Loo TL. *Stability and compatibility of antitumor agents in glass and plastic containers.* Am J Hosp Pharm 1981 ; 38: 1914-1918.

RESUME

Les anticancéreux injectables sont des médicaments très dangereux qui posent beaucoup de problèmes d'asepsie, problèmes de seuil thérapeutique étroit, problème de cherté du médicament et problème de toxicité, leur manipulation est l'un des processus à haut risque de bio-contamination. Dans notre travail, nous avons fait une recherche prospective quant à la possibilité d'élaborer un thésaurus de stabilité des médicaments anticancéreux après reconstitution en milieu hospitalier. Pour cela, nous avons fait une analyse critique de la littérature scientifique. En effet, 16 génériques sont utilisés en Algérie, fabriqués par les laboratoires suivants (Cipla, Ebewe, El Kendi, Intas-Pharmaceutical Limited, Korea United Pharm, Mylan, Lemery). L'analyse de la faisabilité de transposition des données de littérature publiées pour certaines DCI ne nous a pas permis d'exploiter ces données de recherche pour cause d'un manque d'information dans les RCP de ces fabricants.

Mots clés : Thésaurus, Stabilité, Reconstitution, Transposer.

ABSTRACT

Anticancer injectables are very dangerous drugs that pose a lot of issues like: aseptic problems narrow therapeutic range, high cost of the drug problem, and the problem of toxicity. Meanwhile, its manipulation is a high-risk process of bio- contamination. Our work is a prospective research on the possibility of developing a thesaurus stability of anticancer drugs after reconstitution in hospitals. Hence, we have made a critical analysis of the scientific literature. In fact, 16 generics which are used in Algeria are manufactured by the following companies (Cipla , Ebewe, El Kendi , Intas Pharmaceutical Limited - , Korea United Pharm , Mylan , Lemery) . The analysis of the feasibility of transposition from published literature for some DCI has not allowed us to use these data for research because of a lack of information in the SPCs of these manufacturers.

Key words: Thesaurus, Reconstitution, Stability, Transpose.

I. INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE :

Le cancer en Algérie est une préoccupation de santé publique. En effet en 2003, l'incidence est estimée à 100/100000. Selon des statistiques, 40 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année en Algérie. Il faut savoir que le traitement des cancers fait appel à la chirurgie, à la radiothérapie et à la prise en charge médicamenteuse : hormonothérapie, thérapie ciblée et chimiothérapie.

La manipulation des médicaments anticancéreux et notamment des cytostatiques injectables est l'un des processus médicamenteux à plus haut risque toxique et iatrogénique. Elle représente un enjeu de santé publique, d'une part en terme de protection du patient des risques dus à des erreurs médicamenteuses ou aux contaminations croisées et/ou aux bio-contaminations liées à toutes préparations de médicaments stériles et d'autre part en terme de protection du personnel des risques inhérents à la manipulation des drogues toxiques à l'hôpital. De ce fait, depuis les années 80, la reconstitution des cytotoxiques se fait de plus en plus de façon centralisée dans les pharmacies hospitalières, en Europe, en Amérique du nord et en Australie. Cette réorganisation a montré d'une part, l'amélioration de la qualité des soins et la prise en charge des patients atteints du cancer et d'autre part, s'inscrit dans une démarche qualitative de l'acte pharmaceutique apportant une sécurité accrue dans la préparation des cytotoxiques à l'égard du préparateur, du patient, de l'institution et de l'environnement.

En matière de stabilité de médicaments injectables, il est nécessaire de distinguer la stabilité microbiologique de la stabilité physico-chimique. Pour la préparation des anticancéreux en unité centralisée il s'agit de la stabilité physico-chimique de la préparation considérant qu'elle est réalisée d'une part par répartition aseptique en système clos et d'autre part, que la préparation finale est conditionnée en zone contrôlée de manière étanche jusqu'à l'administration. La préparation des anticancéreux en unité centralisée, nécessite de disposer des données de stabilité afin de garantir la qualité des médicaments préparés. Partant de cette problématique nous nous sommes intéressés à la stabilité des médicaments anticancéreux disponibles en Algérie et afin de collaborer une meilleure sécurité des patients atteints de néoplasme et de favoriser une meilleure disponibilité de médicament avec d'autant plus il sont très onéreux. Notre but a été d'étudier la faisabilité de la transposition des données de la littérature à la gamme algérienne.

Notre travail est original dans le contexte hospitalier en Algérie.

1. Objectif :

Notre objectif est d'élaborer le thesaurus des stabilités des médicaments anticancéreux reconstitués prescrits en Algérie s'ils devaient être manipulés dans un système centralisé et dans des conditions de **production aseptique**.

Pour cela nous nous sommes fixé comme objectifs spécifiques, d'une part de classer les médicaments prescrits au CAC de Blida en médicaments princeps et en médicaments génériques. D'autre part, de faire une recherche bibliographique des ouvrages et publications internationales publiant des données de stabilité physico-chimique des médicaments anticancéreux.

II. TRAVAUX ANTERIEURS :

1. STABILITE DU MEDICAMENT :

Selon l'ICH :

« Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité » [26].

Selon Pharmacopea Helvetica

Un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque, dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables ; de plus, il est entendu que le médicament doit être conservé dans des conditions appropriées et prescrites de température, d'humidité et d'exposition à la lumière et qu'un récipient convenable a été utilisé.

2. STABILITE DES MEDICAMENTS INJECTABLES :

Les patients hospitalisés ont souvent besoin de nombreux médicaments, dont certains sous forme injectable. Cependant, les voies parentérales, et notamment l'intraveineuse (IV) comportent beaucoup plus de risques que la voie orale. En effet, la voie iv consiste à injecter le médicament directement dans la circulation sanguine. C'est donc une voie dangereuse, du fait qu'il n'y a aucune barrière capable de protéger le corps en cas de contamination microbiologique ou d'injection de particules. La stérilité des médicaments injectables est donc primordiale et c'est pourquoi leur préparation et leur administration nécessitent des précautions particulières afin d'éviter au maximum une contamination et un risque infectieux pour le patient [74,41].

3. PARTICULARITE DES ANTICANCEREUX INJECTABLES :

Certains patients sont plus à risque de présenter une infection s'ils reçoivent un médicament non stérile, c'est-à-dire contaminé. C'est le cas des patients traités dans une unité d'oncologie. En effet, ceux-ci sont principalement atteints de cancers hématologiques, le plus souvent des leucémies. Ils sont très affaiblis et n'ont souvent plus de système immunitaire capable de les protéger contre une infection. Cette immunodéficience peut être due aux traitements chimiothérapeutiques, qui provoquent une diminution des cellules sanguines, notamment des globules blancs, qui sont actifs dans la défense immunitaire. Elle peut aussi provenir de la maladie elle-même, qui est caractérisée par une production insuffisante de globules blancs (leucopénie), de globules rouges et de plaquettes. Une diminution du nombre de globules blancs affaiblit les défenses immunitaires du patient, ce qui augmente le risque de développer une infection lors de contact avec des micro-organismes. C'est pourquoi il est nécessaire de leur administrer des médicaments stériles. Pour cela, des précautions particulières pour la préparation de leurs traitements

doivent être prises [32,76], donc il faut assurer la stabilité microbiologique (asepsie) avant la stabilité physico-chimique.

3.1 STABILITE MICROBIOLOGIQUE :

3.1.1. FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES :

Selon la Pharmacopée Européenne 7.0, la stérilité est l'absence de microorganismes viables. La fabrication de médicaments stériles requiert des exigences particulières afin de diminuer les risques de contamination microbienne, particulière et en endotoxines. Ces exigences comprennent d'une part l'application de procédés de préparation correctement validés, mais également la qualité des matières premières, des articles de conditionnement, la qualification du personnel, la maîtrise des contrôles microbiologiques de l'environnement de travail ainsi que ceux effectués sur les préparations terminées.

Il existe deux approches aboutissant à des médicaments stériles. Il s'agit de la fabrication aseptique et de la fabrication stérile. La première comprend les produits qui sont fabriqués sous flux laminaire ou dans des isolateurs à partir de produits stériles, sans stérilisation finale; la deuxième comprend les produits fabriqués dans des locaux appropriés, avec une stérilisation terminale, c'est-à-dire une stérilisation du produit dans son récipient final, qui peut se faire à la vapeur, à la chaleur sèche, par irradiation, à l'oxyde d'éthylène ou par filtration stérilisante.

a. ASEPSIE :

L'asepsie est l'ensemble des précautions prises pour empêcher tout apport exogène de microorganismes. La préparation aseptique a pour but de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants préalablement stérilisés. Pour cela, différents paramètres doivent être contrôlés, tels que l'environnement, le personnel, et les surfaces critiques.

L'application de cette méthode de travail permet de garantir entre autre la qualité microbiologique de la préparation.

La fabrication aseptique de médicaments requiert donc des exigences particulières, mais elle demande également, tout comme la fabrication de médicaments non stériles, d'autres notions importantes qui permettront de garantir la qualité des préparations. Ces notions sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

3.2 STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE :

Selon Gard : la stabilité physico-chimique peut être définie comme le temps pendant lequel le principe actif natif ou modifié conserve son intégrité sur les plans qualitatif et quantitatif. La dégradation chimique du principe actif résulte généralement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation ou de photolyse. La dégradation physique résulte de phénomènes de

précipitation, complexations ou adsorption pouvant être corrélés à des incompatibilités de solvant, pH ou contenant [35].

3.2.1 COMPATIBILITE PHYSIQUE :

Elle relève d'un examen visuel pour détecter un éventuel précipité (due au froid, à la concentration, formation d'un sel insoluble, microprécipitation non visible, Précipitation variable au cours du temps ...), un changement de couleur, une formation de gaz ; la turbidité est également évaluée ainsi que la taille des particules, un comptage particulaire complète l'examen [84].

3.2.2 STABILITE CHIMIQUE :

Qui est influencée par les ions de chlorures, glucose, pH, lumière, température et liposomes ; est déterminée uniquement avec une méthode séparative telle que l'HPLC, l'évolution du pH et de l'osmolarité. Les méthodes non séparatives telles que la spectrophotométrie d'absorption moléculaire sont plus rapides et simples mais ne différencient pas toujours les produits de dégradation de la molécule initiale. Elles détectent néanmoins le pourcentage de dégradation du principe actif. De nouvelles approches pour étudier la stabilité commencent à apparaître telles que l'évaluation de la mort cellulaire induite par l'agent anticancéreux ou l'activité biologique des anticorps monoclonaux [84].

Concernant les anticorps monoclonaux, qui sont de nature protéique; les méthodes pour évaluer la stabilité peuvent reposer sur la biochimie, l'immunochimie, l'évaluation de l'activité biologique en plus de la stabilité chimique [84]. La dégradation des protéines en solution est due à plusieurs mécanismes tels que la protéolyse, la désamidification et la polymérisation qui peuvent conduire à une diminution de l'activité et à une augmentation du risque immunogène. Pour prévenir de tels phénomènes, les anticorps monoclonaux se conservent au réfrigérateur, en solution à pH neutre. Il est conseillé de ne pas les agiter vigoureusement et de ne pas trop les diluer pour éviter la formation d'agrégats, le polysorbate est souvent utilisé comme excipient pour éviter cette polymérisation [15].

L'objectif en matière de stabilité physico-chimique est de pouvoir garantir la stabilité de chaque médicament de la réception de la spécialité à la fin de l'administration. Cette stabilité est multiparamétrique.

4. FACTEURS INFLUENÇANT LA STABILITE :

Selon P Arnaud [4], il y'a six paramètres qui influencent la stabilité :

4.1. COMPOSITION DE SPECIALITE :

Un même principe actif formulé avec des excipients différents peut présenter des durées de stabilité différentes (ex changement de formule du 5FU). La transposition 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.

4.2. FORME CHIMIQUE DU PRINCIPE ACTIF :

A titre d'exemple l'étoposide se comporte très différemment du phosphate d'étoposide. L'étoposide est très peu soluble dans l'eau, sa formulation contient un solvant non aqueux, alors que le phosphate d'étoposide est soluble en phase aqueuse ce qui permet une meilleure stabilité. Il n'est donc pas possible de transposer une donnée de stabilité de différentes formes chimiques du même principe actif.

4.3. SOLVANTS DE DILUTION :

En pratique courante les solvants utilisés sont le chlorure de sodium 0,9% ou le glucose 5%, plus rarement le Ringer lactate. Ces solvants peuvent interagir soit par interaction directe soit par effet pH. Les solutions de glucose 5% ont un pH acide alors que les solutions de chlorure de sodium 0,9% sont neutres. Le Ringer lactate, dont le pH est compris entre 5 et 7, est composé de chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté et lactate de sodium.

4.4. CONCENTRATION FINALE :

La concentration finale est évidemment variable puisque 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.

4.5. CONDITIONS DE CONSERVATION :

4.5.1. TEMPERATURE :

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 5FU qui précipite au réfrigérateur.

Certains auteurs préconisent la congélation, attention toutefois aux conditions de congélation/décongélation qui doivent être maîtrisées pour éviter la dégradation lors du processus (four micro ondes).

4.5.2. EXPOSITION A LA LUMIERE :

L'exposition à la lumière est également à prendre en compte pour les principes actifs photosensibles (comme la dacarbazine). La photodégradation 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 et la lumière fluorescente la moins agressive [40]. 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. Cependant,

si l'administration est courte, il est inutile d'utiliser des matériels d'administration opaques.

4.6. CONTENANT FINAL :

Les matériaux utilisés pour la fabrication des contenants des médicaments (poches, perfuseurs, diffuseurs...) 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 [84]:

- Les interactions dans le sens contenu-contenant qui consistent en la fixation plus ou moins importante des principes actifs sur les matériaux (adsorption, absorption et perméation), résultant en une diminution de la dose injectée.

- Les interactions dans le sens contenant-contenu qui consistent en une migration d'un constituant du matériau dans la solution médicamenteuse. Ce phénomène, beaucoup plus grave, se produit par exemple avec des solvants non aqueux qui en présence de PVC entraînent le relargage dans la solution de plastifiants, les DEHP hépatotoxiques.

Ces différents éléments indiquent qu'il n'est pas possible de transposer les données de stabilité d'un contenant à l'autre.

4.6.1. LES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENTS ENVISAGEABLES :

a. 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 qu'il est lourd, fragile, encombrant, difficile à manipuler. Toutes ces raisons ont conduit à utiliser de plus en plus les matériaux plastiques en remplacement du verre.

b. POLYETHYLENE :

Le PE est translucide, inerte, facile à manier. Il existe différents polyéthylènes classés en fonction de leur densité. On distingue 2 familles : le PE basse densité plus souple (exemple : poche Ecoflac ®) et le PE 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 poids faible et une élimination sans risque pour l'environnement.

c. POLYPROPYLENE :

Le PP est un polymère résistant qui n'absorbe pas l'eau et qui possède les mêmes avantages que le PE (exemple : poche Freeflex ®).

d. ETHYLVINYLACETATE :

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.

e. POLYCHLORURE DE VINYLE :

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.

f. POLYOLEFINE :

Les polyoléfines sont une famille de matière plastique regroupant entre autres le PE et le PP (exemples : poches Clearflex ®, Viaflo ®).

g. 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.

5. Essais de stabilité :

Série d'essais conçus pour fournir des informations sur la stabilité d'un médicament de façon à pouvoir définir sa durée de validation et d'utilisation dans des conditions d'emballage et stockage spécifiées [27].

Ces essais exigent :

5.1. CONDITIONS DES ESSAIS DE STABILITE :

5.1.1. ETUDES DE DEGRADATION ACCELEREE : (ou études de stress)

Etude destinée à augmenter la vitesse de dégradation chimique et physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stocks exagérées dans le cadre du programme officiel des études de stabilité. Les résultats de ses études peuvent être utilisés, conjointement avec ceux des études de stabilité en temps réels, pour évaluer les réactions chimiques à plus long terme qui se produisent dans les conditions normales, et pour évaluer les conséquences du non-respect pendant de courtes périodes, par exemple : lors du transport, des conditions de stockage indiquées sur l'étiquette.

Les résultats des études de dégradation accélérée ne permettent pas toujours de prévoir les changements physiques.

Dans le cas des produits contenant des substances facilement dégradables ou pour lesquels on dispose des données de stabilité limitées, il est

recommandé de porter la durée des études de stabilité accélérée pour la zone II à 6mois.

Il est possible d'adopter d'autres conditions de stockage, par exemple six mois à une température supérieure d'au moins 15°C à la température prévue pour un stockage à long terme (et dans des conditions d'humidité relative appropriées). Il est aussi possible de choisir une température plus élevée pendant une période plus courte, par exemple : trois mois à 45-50°C et 75% d'humidité relative pour la zone IV.

Si au cours des études accélérées, le produit subit des modifications importantes, des essais complémentaires devront être effectués dans des conditions intermédiaires, par exemple 30+ou-2°C et 60+ou-5% d'humidité relative. La demande initiale d'homologation doit être accompagnée de données couvrant au moins les six premiers mois d'une étude d'un an [26].

5.1.2. ETUDES DE STABILITE EN TEMPS REEL (à long terme) :

Etude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans les conditions de stockages prévues pour le marché auquel il est destiné. Les résultats de ces études sont utilisés pour établir la durée de validité pour confirmer les prévisions en la matière et pour recommander des conditions de stockage.

Les conditions de conservation choisies pour l'essai doivent être aussi voisines que possible des conditions réelles prévues lors de la distribution du produit. Pour les besoins de l'homologation, il faudrait disposer des résultats d'études d'une durée d'au moins six mois au moment de la délivrance de l'homologation. Il devrait cependant être possible de déposer le dossier avant la fin de cette période de six mois. Les études en temps réel devraient se poursuivre pendant toute la durée de validité du produit [26].

Tableau 1 : Zone climatique selon l'OMS [27]

Zone climatique	Conditions d'étude en temps réel	
	Température	Hygrométrie
Zone I Climat tempéré	21°C	45%HR
Zone II Climat méditerranéen et subtropical avec possibilité de forte humidité	25°C	60%HR
Zone III Climat chaud et sec	30°C	35% HR
Zone IV Climat chaud et humide	30°C	65% HR

5.2 OBJECTIFS DES ETUDES DE STABILITE :

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits [26].

5.2.1 OBJECTIFS DES ETUDES DE STABILITE SUR LE PRINCIPE ACTIF :

- Définir la stabilité intrinsèque de la molécule,
- Identifier ses produits de dégradation,
- Établir une cinétique d'apparition des produits de dégradation,
- Mettre en place des techniques analytiques adaptées à leur détection et leur quantification
- Prévenir certaines incompatibilités,
- Orienter le choix des méthodes de contrôle sur le produit fini,
- Orienter les conditions d'études de stabilité du produit fini,
- Déterminer la durée de validité et définir les conditions de stockage [26].

5.2.2 OBJECTIFS DES ETUDES DE STABILITE SUR LE PRODUIT FINI :

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule,
- Établir une cinétique d'apparition de ces produits de dégradation,
- Mettre en place des techniques analytiques capables d'identifier et de quantifier les produits de dégradation,
- Déterminer la durée de validité du produit et de définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation [26].

6 STABILITE DES ANTICANCEREUX :

Des schémas synthétisant l'ensemble des données sont proposés pour les 28 DCI des spécialités disponibles en Algérie, solutions diluées.

Le code couleur utilisé est le suivant :

Solvants :

EPPI	NaCl 0.9%	G5%	Ringer lactate
------	-----------	-----	----------------

Exposition à la lumière :

Lumière
Abri lumière

Deux couleurs peuvent être figurées dans la même case, pour indiquer par exemple que les données sont les mêmes dans le G5% que dans le NaCl 0,9% (1er exemple), ou au contraire pour signaler les différences de stabilité selon le solvant (2ème exemple)

48 heures

48 h / 24 h

6.2 AGENTS ALKYLANTS :

Carboplatine

Généralité :

Ce médicament possède de larges indications : carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale, carcinome bronchique à petites cellules, carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures [28].

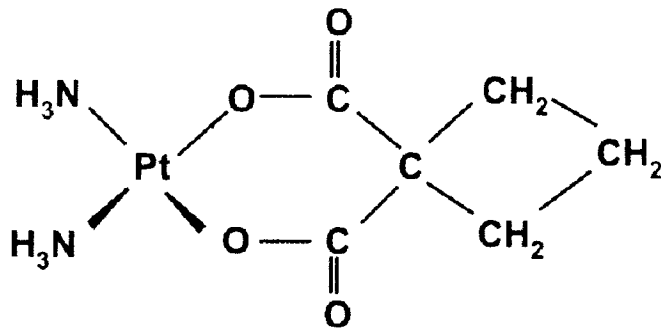


Figure 1 : formule développée du carboplatine

Synthèse des données de stabilité de Carboplatine Mylan® :

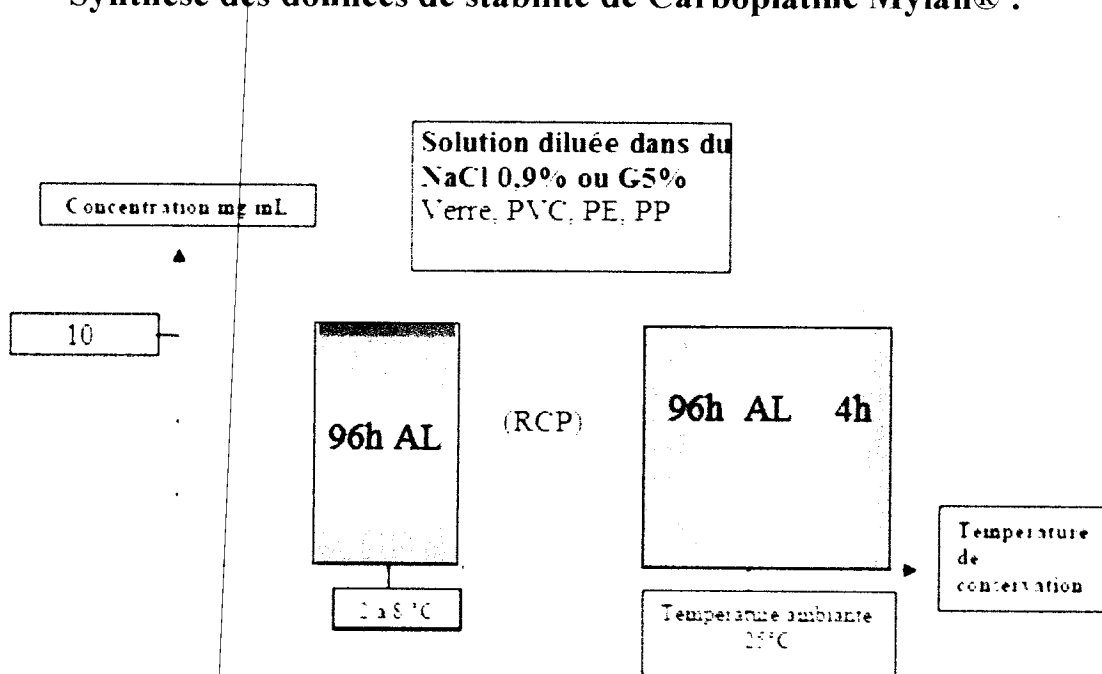


Figure 2 : Synthèse des données de stabilité de Carboplatine Mylan® (Laboratoire fabricant : Mylan)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0,9%

Cisplatine

Généralités :

Ce médicament est souvent utilisé en poly chimiothérapie dans le traitement des cancers de l'œsophage, cancers du col utérin, cancers de l'endomètre, cancers du testicule, cancers de la vessie, cancers de la sphère ORL, cancers de l'ovaire, cancers épidermoïdes, cancers bronchiques, cancers de l'estomac [28].

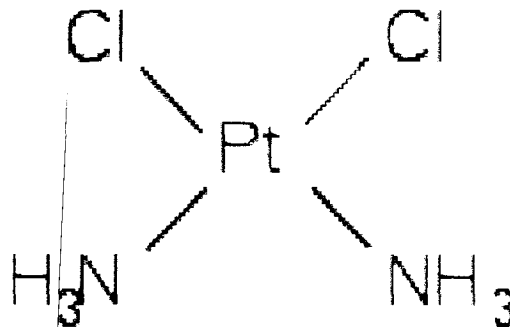


Figure 3 : Formule développée de cisplatine

Synthèse des données de stabilité de Cisplatine Mylan® :

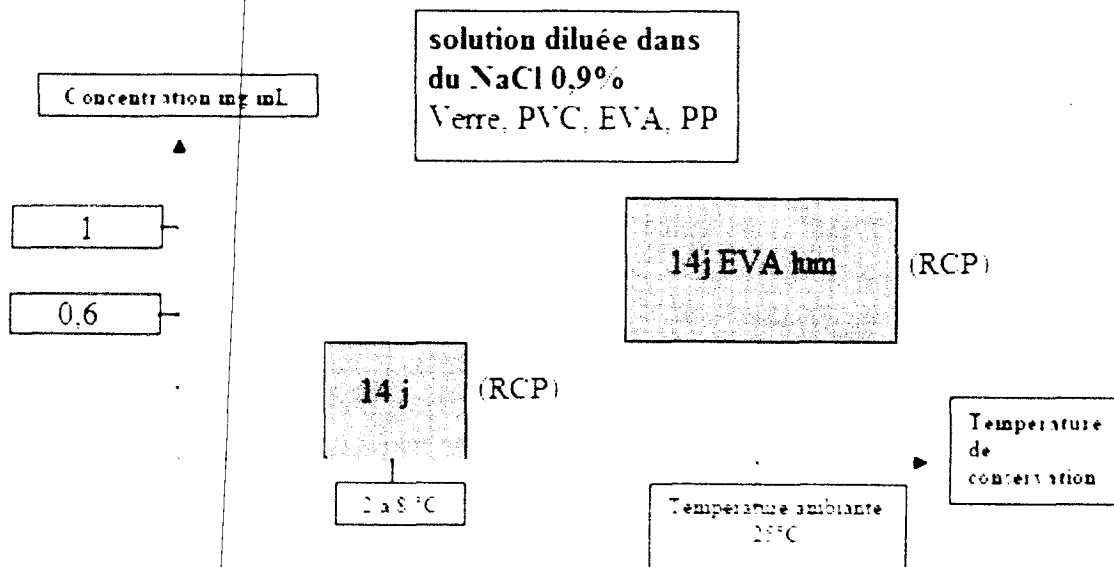


Figure 3 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Cisplatine Mylan® (Laboratoire fabricant: Mylan)

Code couleur utilisé : NaCl 0.9%

Cyclophosphamide

Généralités :

Bien qu'il soit seul ou sur les tumeurs malignes sensibles, le cyclophosphamide est plus souvent utilisé simultanément ou à la suite d'autres médicaments anticancéreux, il peut traiter les lymphomes malignes Hodgkiniens et non Hodgkiniens et les autres tumeurs malignes ainsi que les affections non malignes tel que les syndromes néphrotique minime confirmé par biopsie chez les enfants [28].

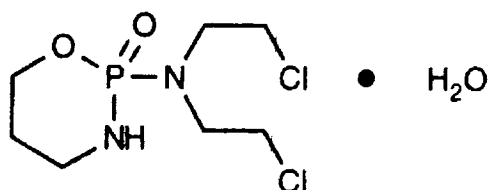


Figure 5 : formule développée de Cyclophosphamide

Synthèse des données de stabilité d'Endoxan Asta® :

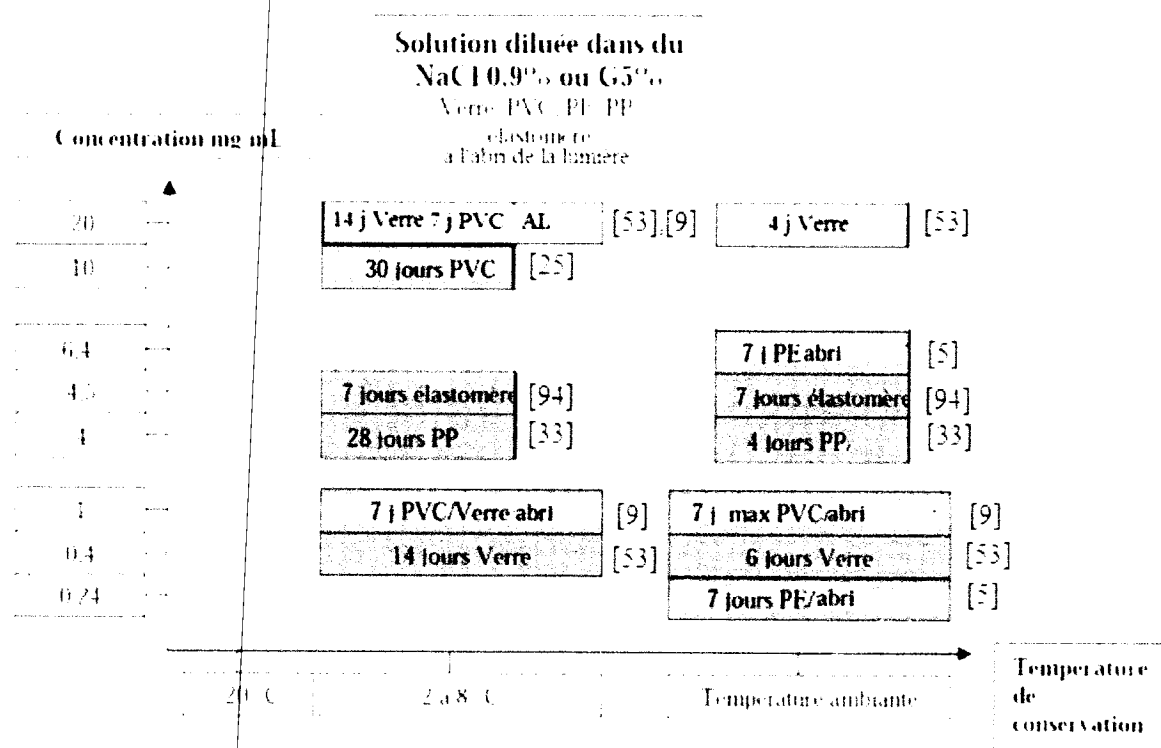


Figure 6 : synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Endoxan Asta® (Laboratoire fabricant : Asta Medica)

Code couleur utilisé :

EPPI
G5%
NaCl 0,9%

Ifosfamide

Généralités :

L'ifosfamide est indiqué dans le traitement des sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte, des lymphomes non hodgkiniens, des cancers de l'ovaire en rechute, des cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, des rechutes de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire, des cancers du col utérin métastatiques, des cancers du sein métastatiques, des cancers de la sphère ORL en rechute ou métastatiques, des rechutes de leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'enfant et l'adulte[28].

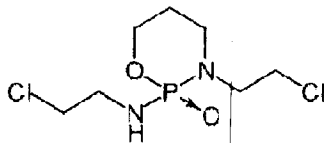


Figure 7 : formule développée de L'Ifosfamide

Synthèse des données de stabilité d'Holoxan® :

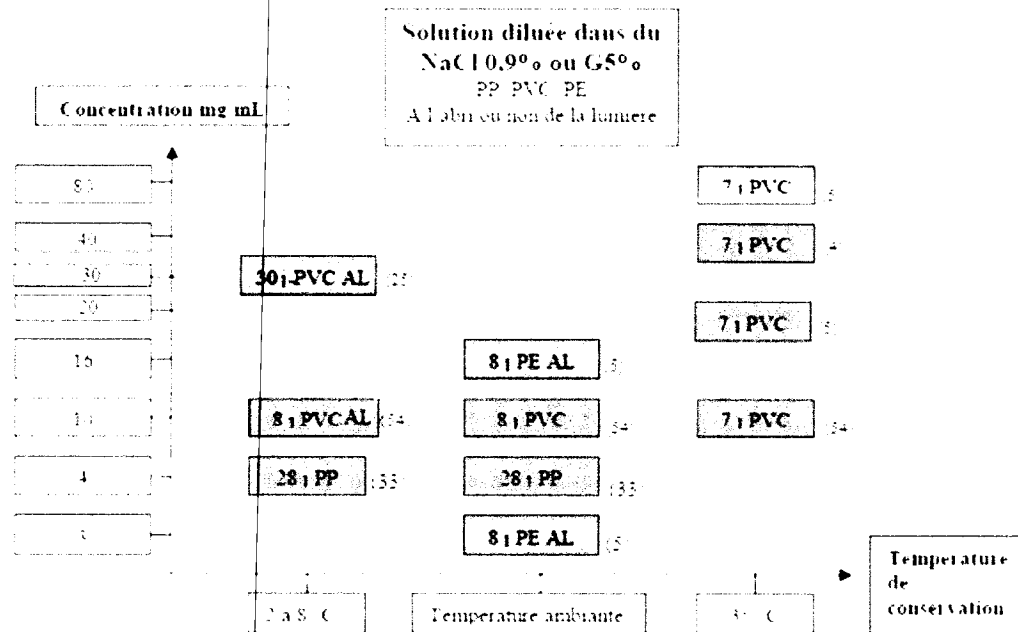


Figure 8 : Synthèse des données de stabilité de l'Holoxan® (Laboratoire fabricant : Baxter)

Code couleur utilisé :

EPPI
G5%
NaCl 0,9%

6.3 AGENTS INTERCALANTS :

Dactinomycine

Généralités :

Ce médicament est indiqué dans le traitement : du néphroblastome ou tumeur de Wilms, du rhabdomyosarcome, du carcinome des testicules, du sarcome d'Ewing, du choriocarcinome placentaire [28].

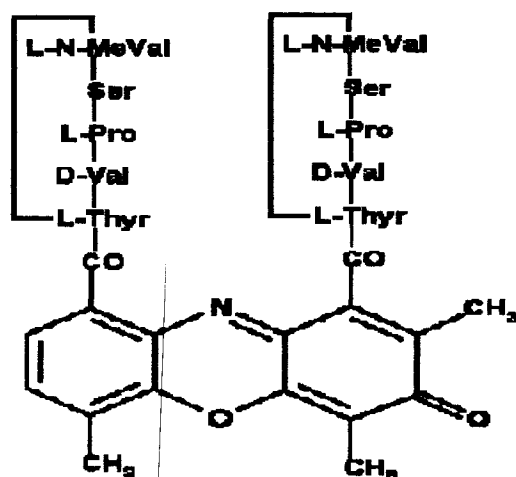


Figure 9: formule développée de la Dactinomycine

Synthèse des données de stabilité de Cosmegen®:

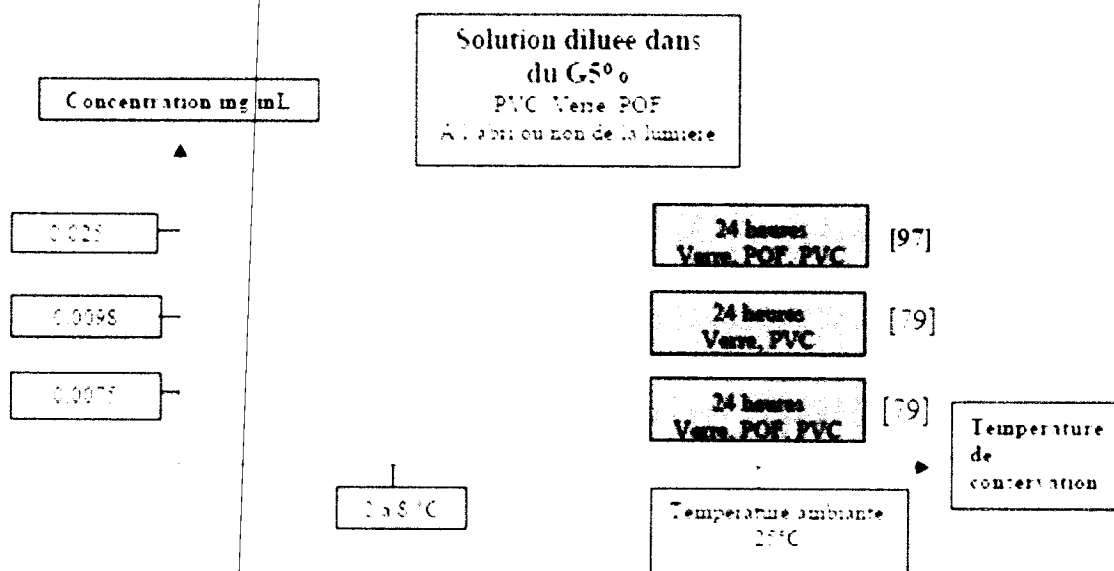


Figure 10 : synthèse des données de stabilité des solutions diluées

Cosmegen® (Laboratoire fabricant :

MSD)

Code couleur utilisé :

G5%

Daunorubicine

Généralités :

Ce médicament est indiqué dans le traitement des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des leucémies aiguës, des leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë [28].

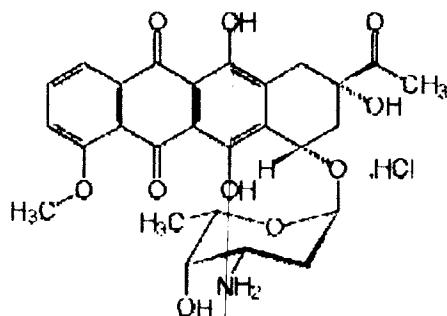


Figure 11 : formule développée du Daunorubicine

Synthèse des données de stabilité de Cérubidine® :

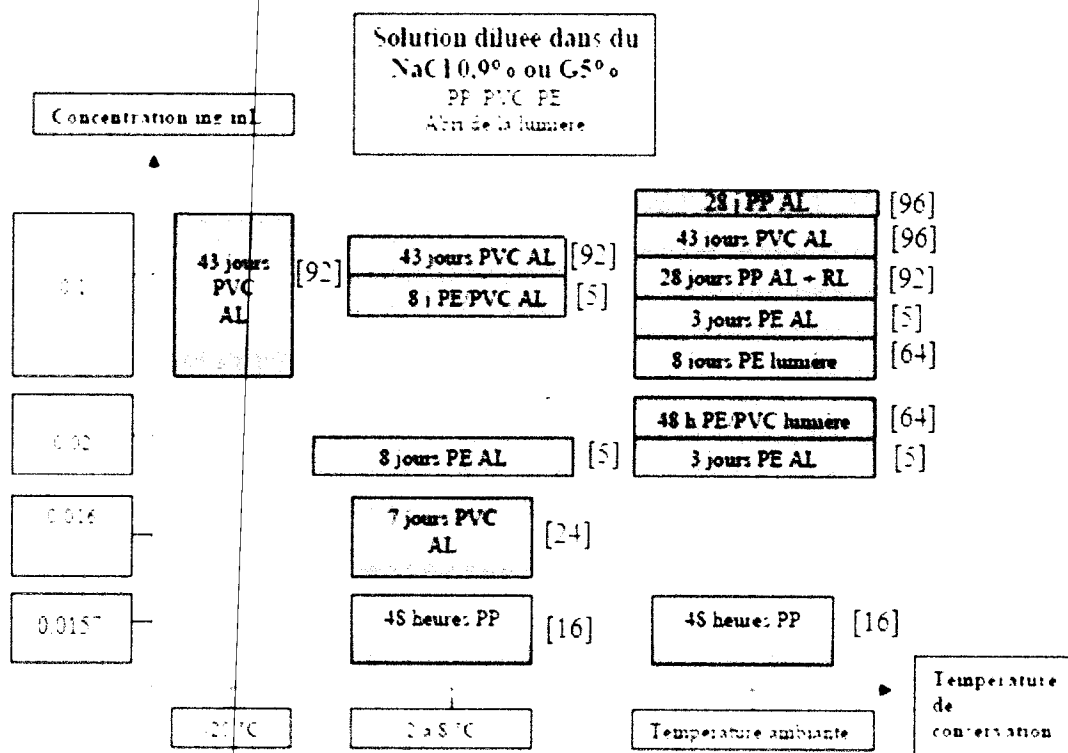


Figure 12 : synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Cérubidine® (Laboratoire fabricant : Aventis)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0,9%

Ringer lactate
Lumière

Doxorubicine

Généralités :

Ce médicament est indiqué dans le traitement des cancers du sein, des ostéosarcomes, des sarcomes des tissus mous, des lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens, des tumeurs solides de l'enfant, des cancers du poumon, des leucémies aiguës et chroniques, des cancers de la vessie, des cancers de l'ovaire, des cancers de l'estomac [28].

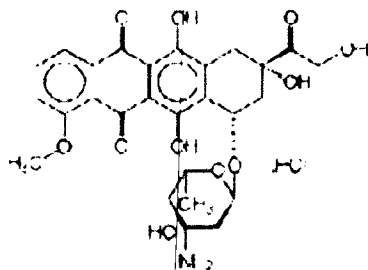


Figure 13 : formule développée de Doxorubicine

Synthèse des données de stabilité de l'Adriblastine® :

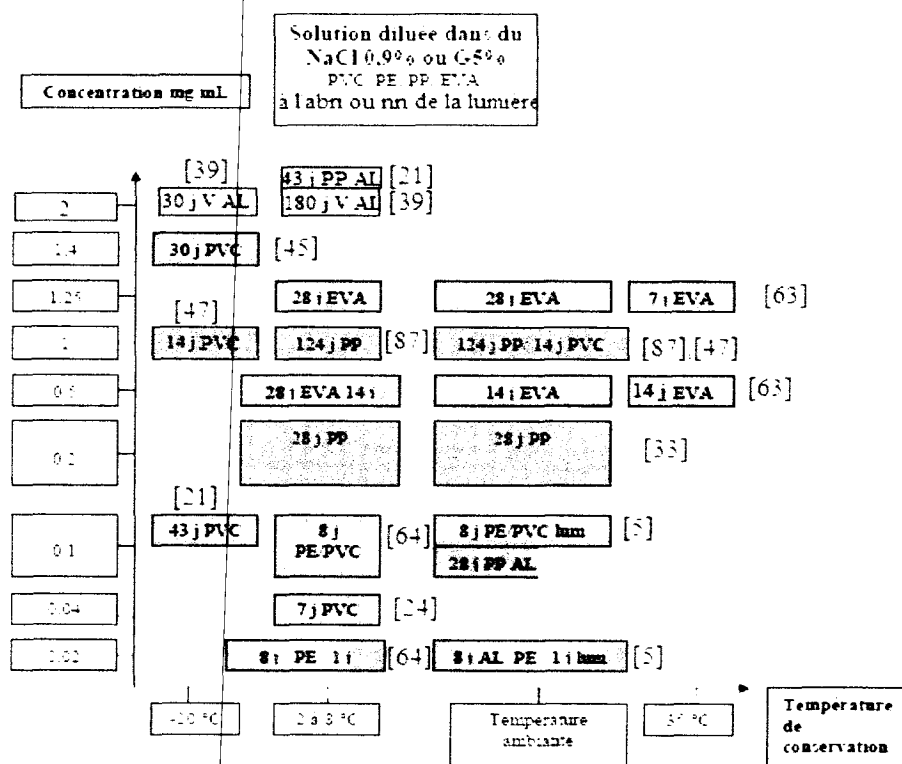


Figure 14 : synthèse des données de stabilité des solutions diluées de l'Adriblastine® (Laboratoire fabricant : Pharmacia)

Code couleur utilisé :

EPPI
G5%
NaCl 0,9%

Epirubicine

Généralités :

Les indications de ce médicament sont multiples il peut traiter maladie de Hodgkin, lymphome malin non hodgkinien, sarcome des tissus mous, cancer de l'oesophage, cancer de l'estomac, carcinome mammaire, cancer épidermoïde de la sphère ORL, cancer bronchique à petites cellules, cancer du pancréas, cancer de l'ovaire, cancer hépatocellulaire[28].

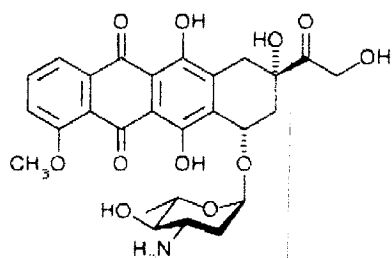


Figure 15 : formule développée de l'épirubicine

Synthèse des données de stabilité de Farmorubicine® :

Concentration mg/ml		Solution diluée dans du NaCl 0,9% ou 0,5% PP, PE, PVC abri de lumière ou nn	
150	[92]	150 i PP, V [88]	150 i PP, V [88]
28	[92]	28 i PP [33]	28 i PP [33]
150	[92]	150 i PP [88]	150 i PP, V [88]
28	[92]	28 i PP AL [2]	28 i PP [2]
43	[92]	43 i PVC [92]	28 i PVC 8 i PE [64]
25	[20]	25 i 30 i [20]	
7	[24]	7 i PVC [24]	
			24h PE, PVC 96h [64]
			Température de conservation

Figure 16: synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Farmorubicine® (Laboratoire fabricant : Pharmacia)

Code couleur utilisé :

Abri de lumière
G5%
NaCl 0,9%

6.4 AGENTS SCINDANTS :

Bléomycine

Généralités :

Cette spécialité est indiquée dans le traitement : des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des carcinomes épidermoïdes, des cancers du testicule [28].

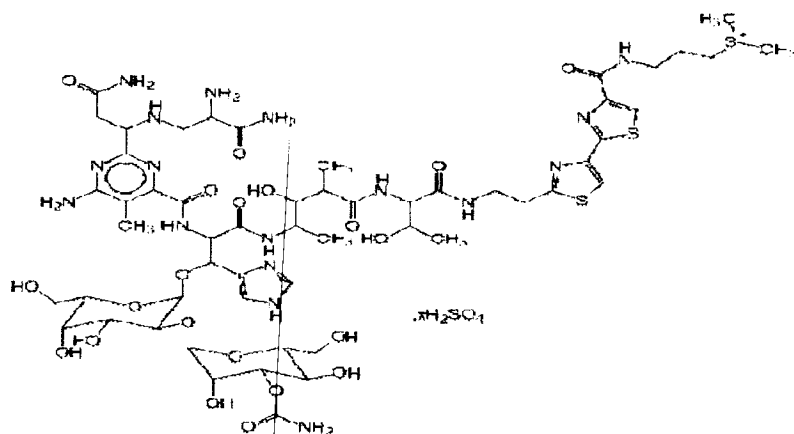


Figure 17 : formule développée de la bléomycine

Synthèse des données de stabilité Bleomycine Roger Bellon® :

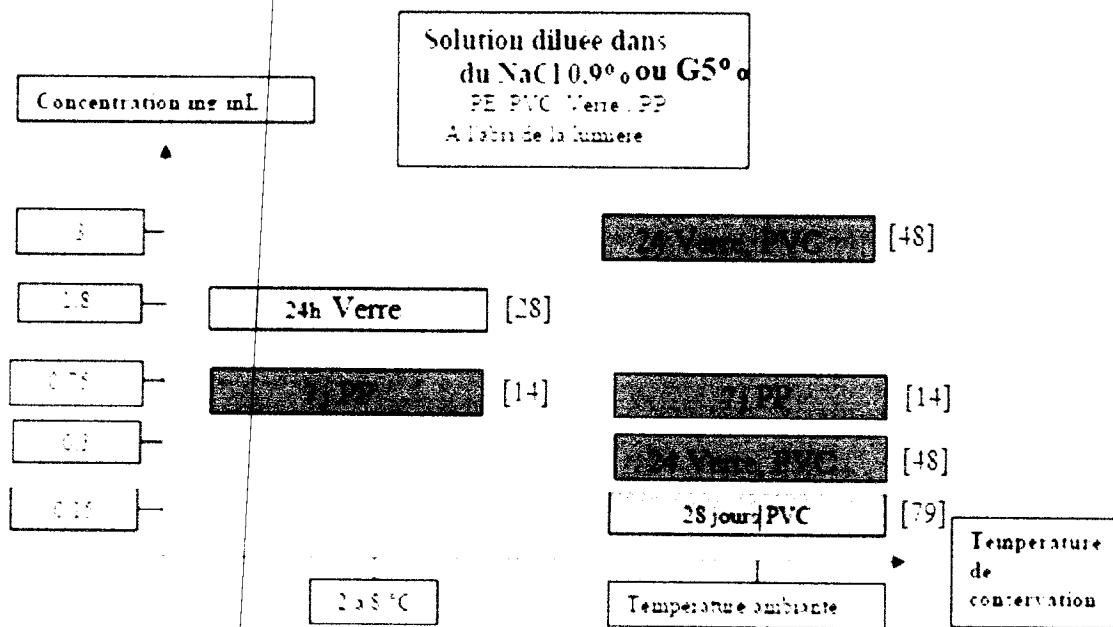


Figure 18 : synthèse de données de stabilité de Bleomycine Roger Bellon® (Laboratoire fabricant : Aventis)

Aabri de lumière
EPPI
NaCl 0,9%

Code couleur utilisé :

6.5 ANTI-METABOLITES :

Cytarabine

Généralités :

La cytarabine est indiquée dans le traitement de la leucémie aiguë myéloblastique de l'adulte et de l'enfant, de la leucémie aiguë lymphoblastique et sa localisation méningée, de la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique ou des myélodysplasies. La cytarabine est également indiquée dans la prévention des localisations méningées des leucémies par voie intrathécale et souvent associée au méthotrexate et aux corticoïdes.

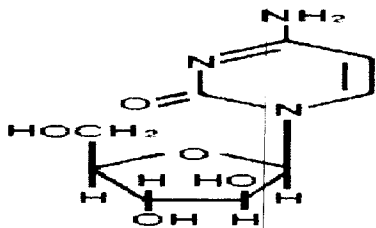


Figure 19: formule développée de la cytarabine

Synthèse des données de stabilité de l'Aracytine® :

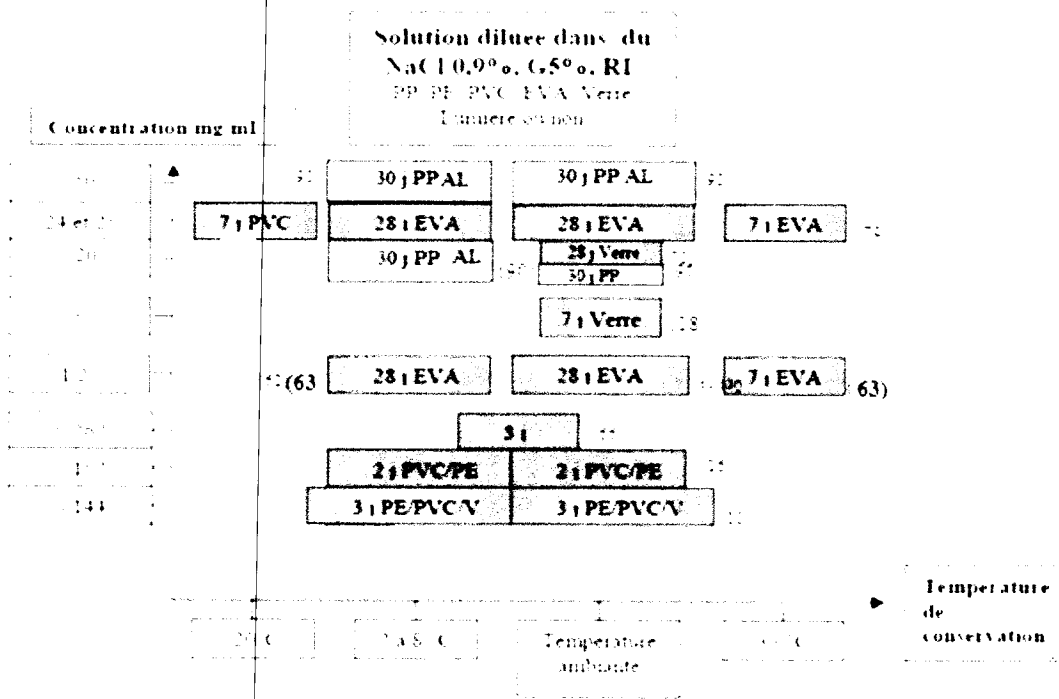


Figure 20: Synthèse des données de stabilité de l'Aracytine® (Laboratoire fabricant : Pfizer)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0,9%

Ringer lactate
EPPI

Etoposide

Généralités :

Ce médicament est habituellement utilisé en polychimiothérapie dans le traitement du carcinome embryonnaire du testicule, du carcinome bronchique à petites cellules ou non à petites cellules, du choriocarcinome placentaire, du cancer du sein en 2ème intention, du lymphome malin hodgkinien ou non hodgkinien, de la leucémie aiguë en traitement d'induction et d'entretien [28].

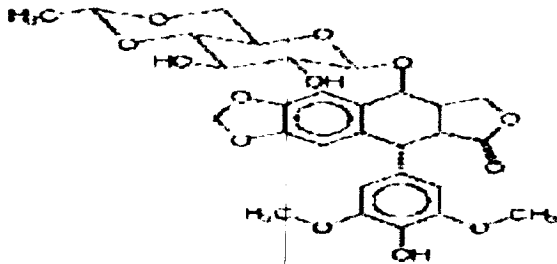


Figure 21 : formule développée de l'Etoposide

Synthèse des données de stabilité de Vépéside Sandoz® :

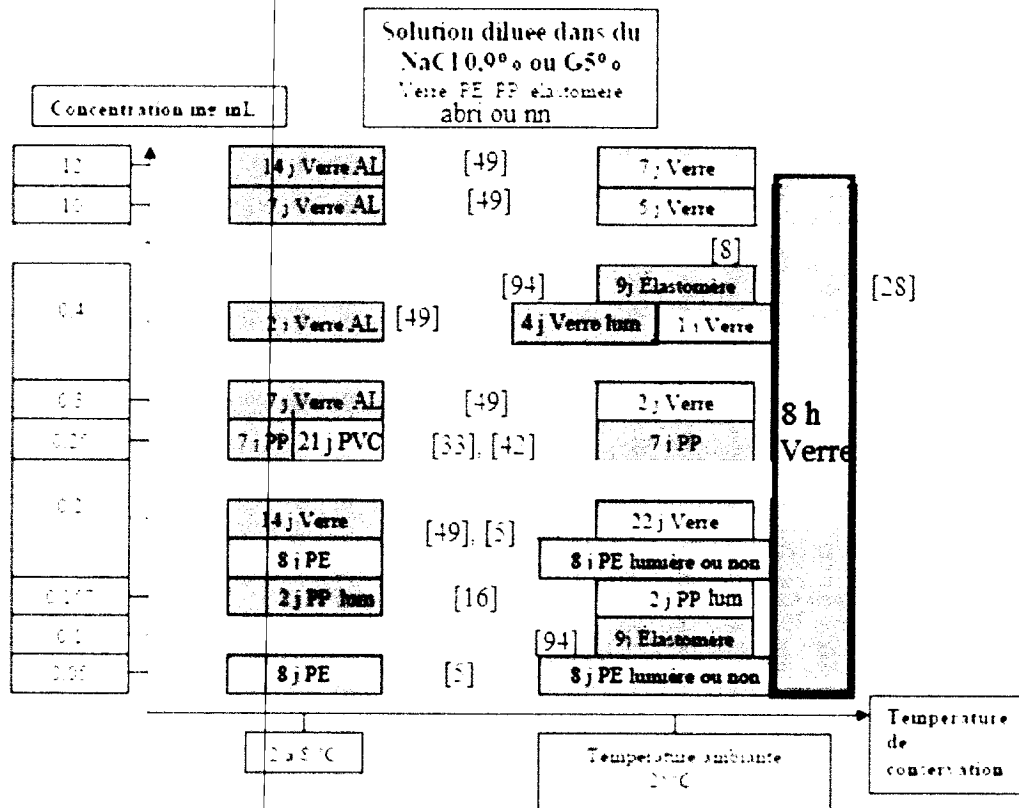


Figure 22 : synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Vepéside® (Laboratoire fabricant : Sandoz)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0,9%

Ringer lactate
Lumière

5Fluoro-uracile

Généralités :

Ce médicament possède de nombreuses indications :

- Adénocarcinomes digestifs évolués,
- Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante,
- Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes,
- Adénocarcinomes ovariens,
- Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures,
- Carcinomes épidermoïdes des voies oesophagiennes[28].

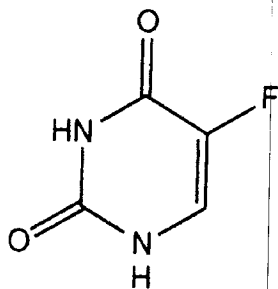


Figure 23 : formule développée du 5FU

Synthèse des données de stabilité de Fluoro-uracile Meram® :

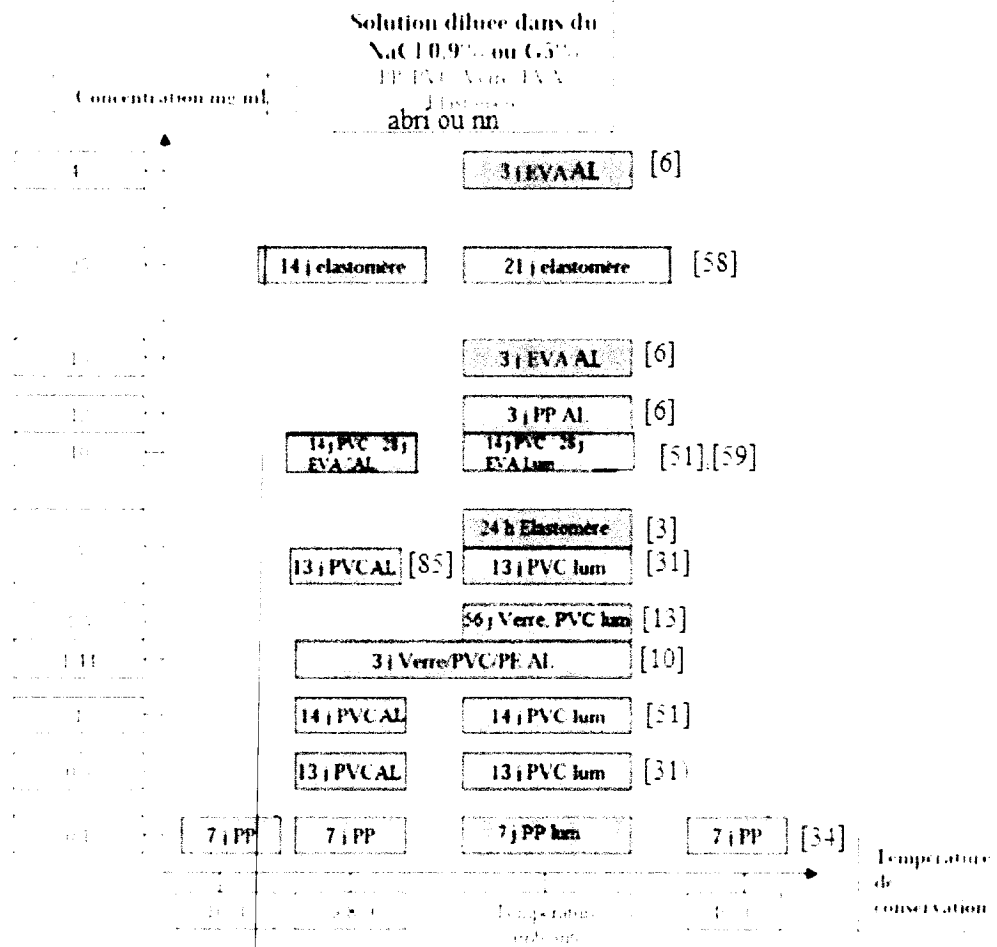


Figure 24 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Fluoro-uracile Meram® (Laboratoire fabricant : Aventis)

Code couleur utilisé :

Abri de lumière
G5%
NaCl 0,9%

Pemetrexed

Généralités :

Cet anticancéreux est indiqué selon l'AMM :

- Dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résecable, en association au cisplatine, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure,
- En monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure.

Selon les référentiels de l'INCa[11,22]., Pemetrexed peut être utilisé dans le cadre de protocoles thérapeutiques temporaires : dans le traitement du mésothéliome péritonéal, et dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résecable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association au carboplatine en cas de contre-indication documentée au cisplatine [28].

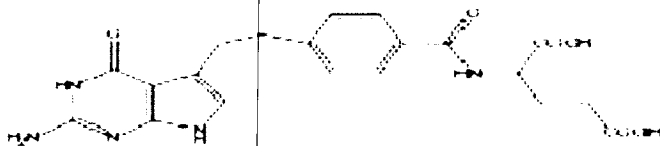


Figure 25: formule développée du Pemetrexed

Synthèse des données de stabilité de l'Alimta® :

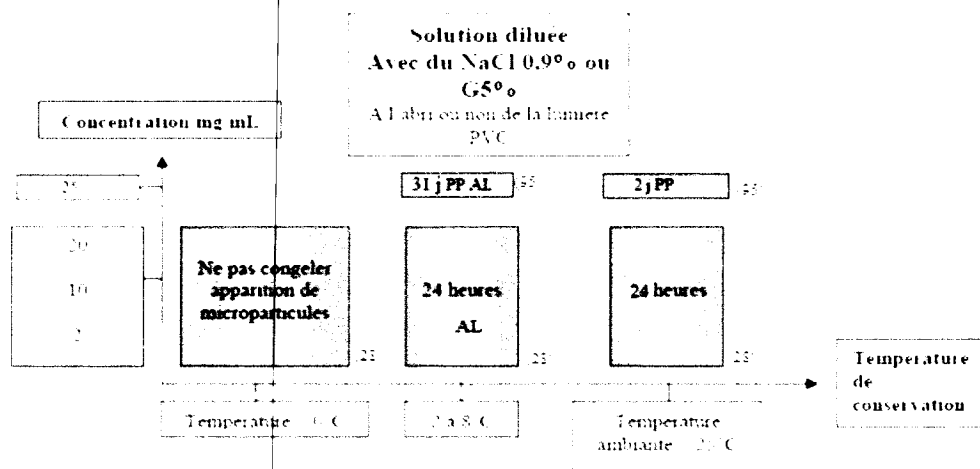


Figure 26: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de l'Alimta® (Laboratoire fabricant : Lilly France)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0.9%

Fludarabine Phosphate

Généralités :

Il est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes [28].

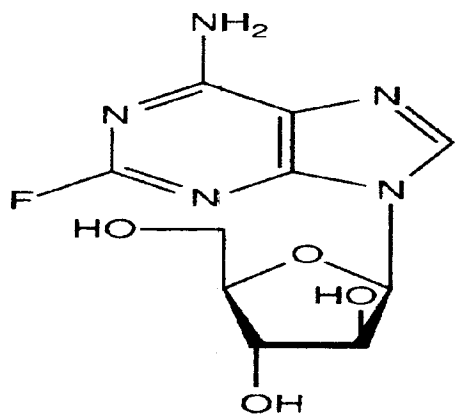


Figure 27 : formule développée du Fludarabine Phosphate

Synthèse des données de stabilité de Fludara® :

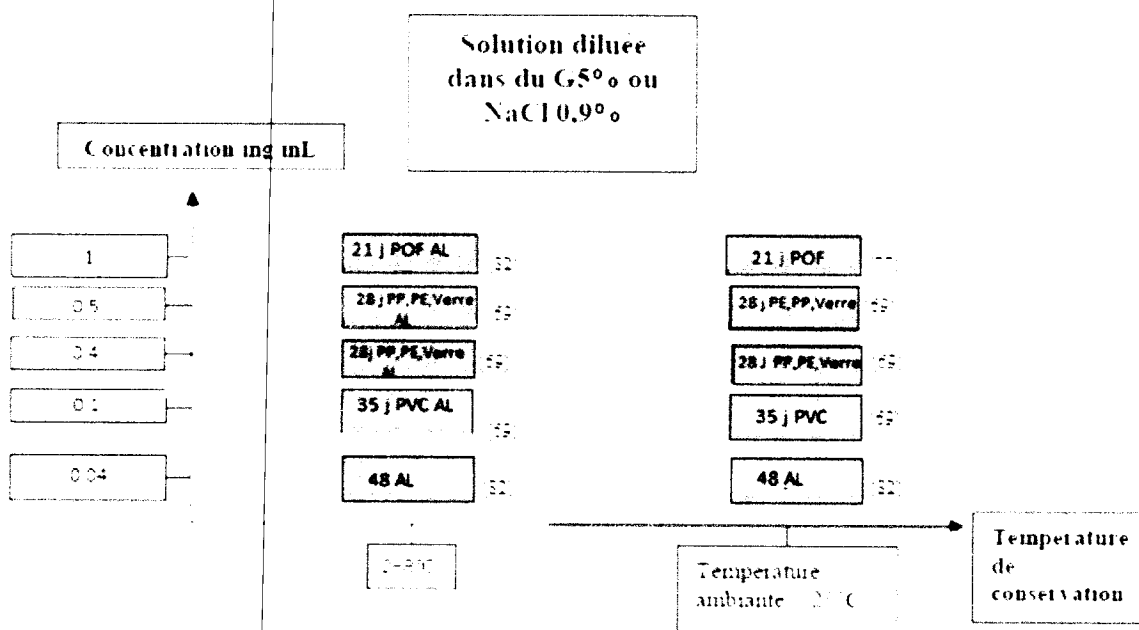


Figure 28 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Phosphate de Fludara® (Laboratoire fabricant : Schering SA)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0,9%

Méthotrexate

Généralités :

Les indications de ce médicament en oncologie sont multiples : traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques, à haute dose dans le traitement des ostéosarcomes, traitement des choriocarcinomes placentaires, traitement des lymphomes malins non hodgkiniens, traitement des adénocarcinomes mammaires : adjuvant ou après rechute, traitement des adénocarcinomes ovariens : adjuvant ou après rechute, traitement des carcinomes des voies aérodigestives supérieures, traitement des carcinomes vésicaux, traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central), traitement des carcinomes des bronches à petites cellules, traitement et prévention des localisations méningées tumorales [28].

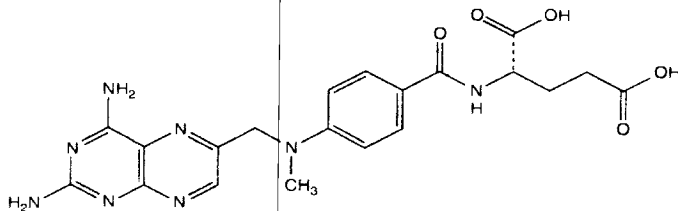


Figure 29: formule développée du méthotrexate

Synthèse des données de stabilité de Methotrexate Mylan® :

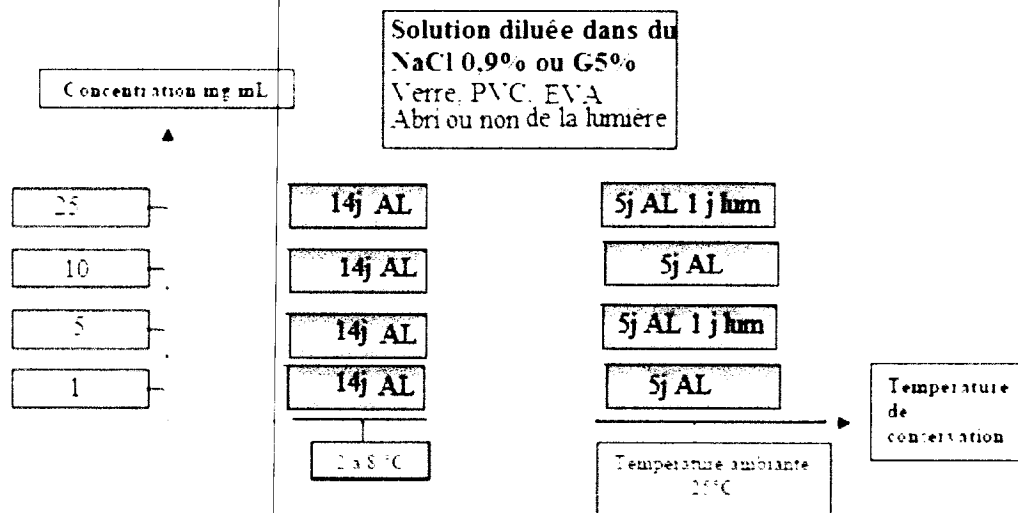


Figure 30 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Methotrexate Mylan® (Laboratoire fabricant : Mylan)

G5%
NaCl 0.9%

Code couleur utilisé :

6.6 POISONS DU FUSEAU :

Docetaxel

Généralités :

Ce médicament est indiqué dans le cadre de l'AMM :

- Dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure,
- En monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant,
- En association avec d'autres anticancéreux

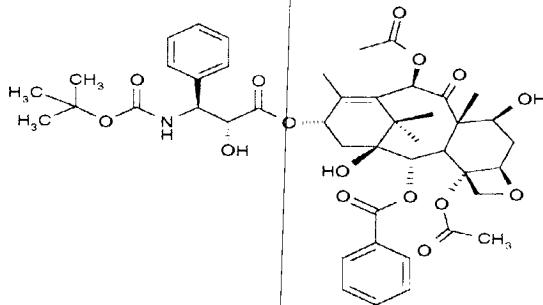


Figure 31 : formule développée de Docetaxel

Synthèse des données de stabilité de Taxolère® :

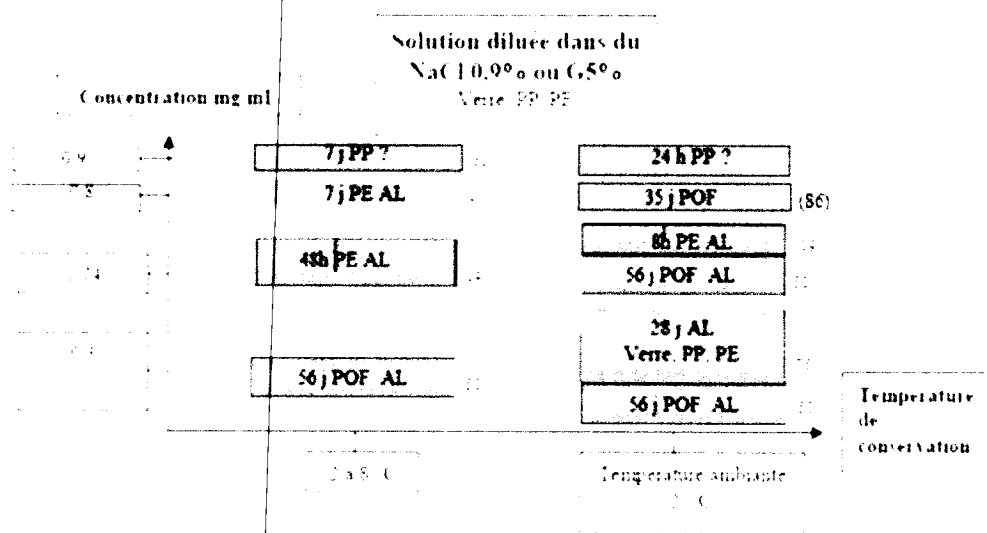


Figure 32 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Taxolère® (Laboratoire fabricant : Aventis)

Code couleur utilisé :

C5%
NaCl 0.9%

Paclitaxel

Généralités :

Ce médicament est indiqué selon l'AMM dans:

- Le traitement du carcinome de l'ovaire avancé ou résiduel en 1ère intention après laparotomie initiale en association avec le cisplatine,
- Le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire en 2ème intention chez les patientes en échec au traitement classique à base de sels de platine,
- Le traitement du carcinome du sein en adjuvant avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide,
- Le traitement du carcinome du sein métastatique en association avec les anthracyclines ou en association avec le trastuzumab chez les patientes ayant une surexpression de HER2 classée 3+,
- Le traitement du carcinome du sein métastatique pour les patientes en échec ou non candidates au traitement classique à base d'anthracyclines,
- Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé en association avec la cisplatine chez les patients non candidats à une chirurgie curative et/ou une radiothérapie,
- Le traitement du sarcome de Kaposi avancé lié au sida en échec à la chimiothérapie classique (anthracyclines liposomales) [28].

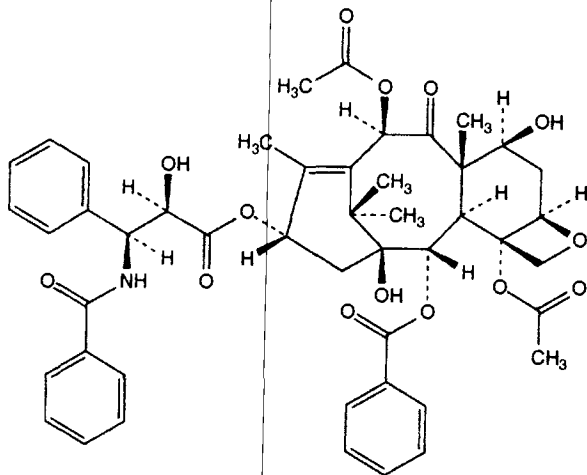


Figure 33 : formule développée de Paclitaxel

Synthèse des données de stabilité de Taxol® :

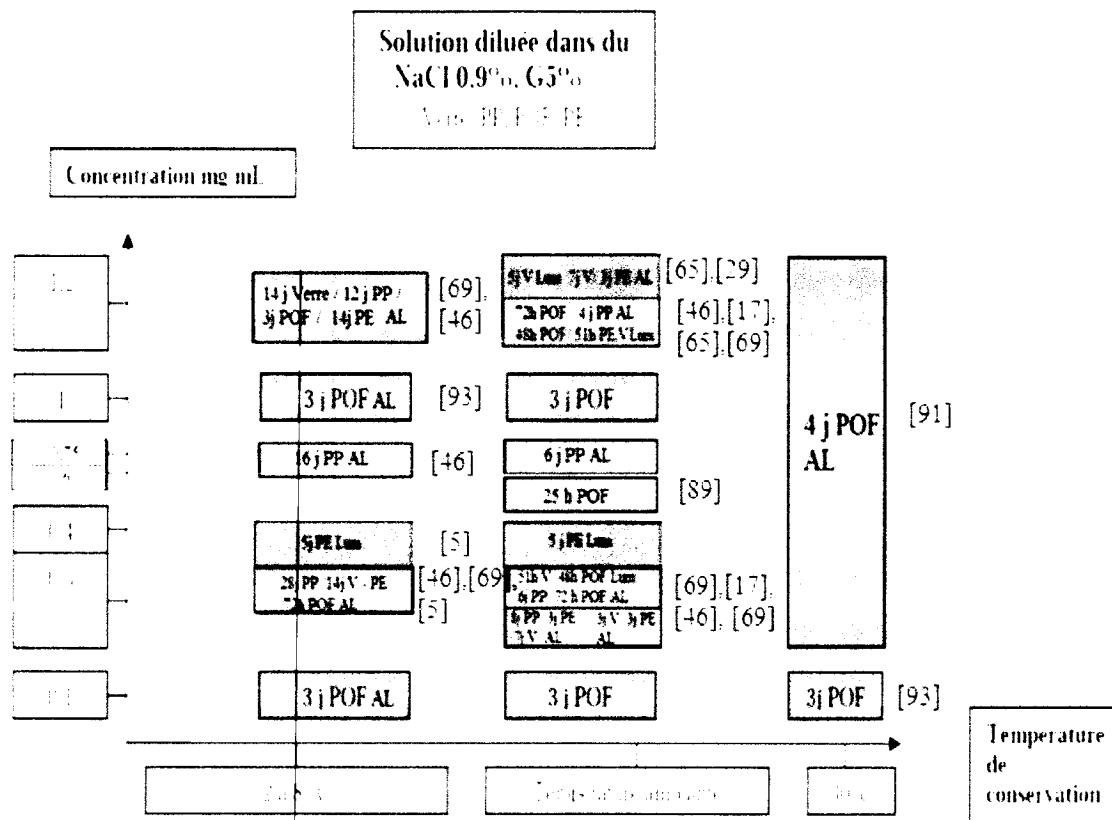


Figure 34 : synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Taxol® (Laboratoire fabricant : Bristol-Myers Squibb)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0.9%

Vinblastine Sulfate

Généralités :

La vinblastine est indiquée dans le lymphome hodgkinien, le lymphome malin non hodgkinien, le choriocarcinome placentaire, le sarcome de Kaposi, le cancer du rein, le cancer de la vessie, l'histiocytose, le cancer de l'ovaire, le cancer du testicule, le cancer du sein.

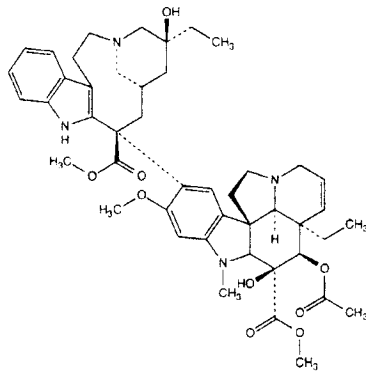


Figure 35 : formule développée de la vinblastine sulfate

Synthèse des données de stabilité de Velbe® :

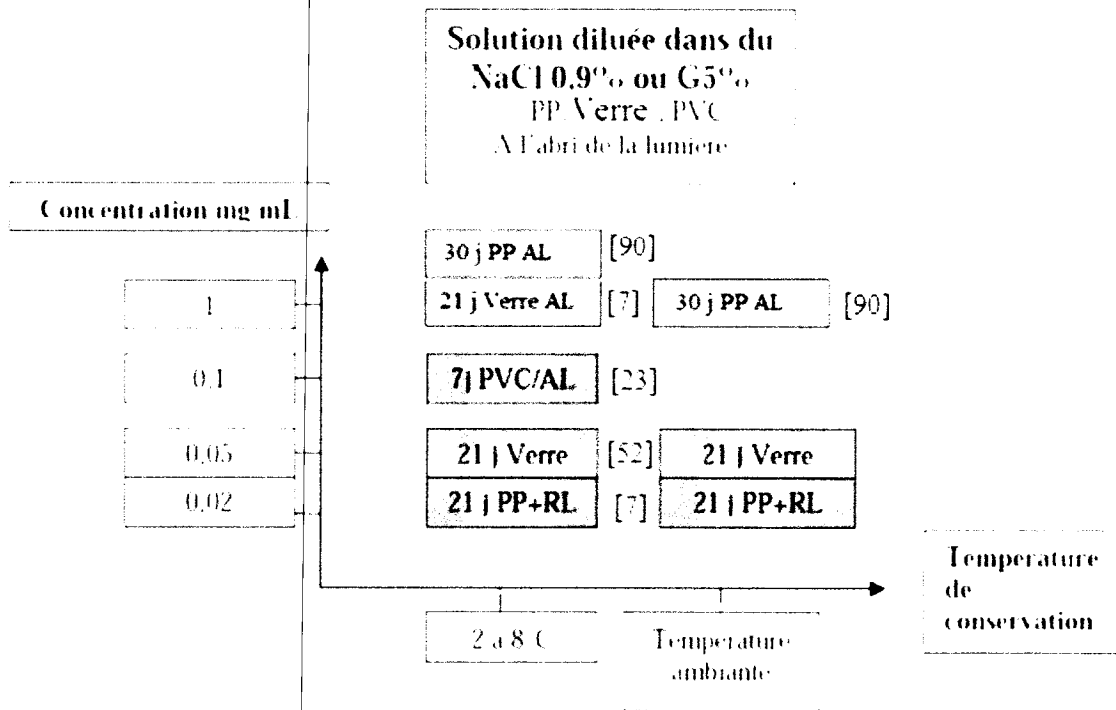


Figure 36 : synthèse des données de stabilité des dilutions de Velbe® (Laboratoire fabricant : Lilly France)

Code couleur utilisé :

G5%	EPPI
NaCl 0.9%	Abri de lumière

Vincristine Sulfate

Généralités :

Elle est indiquée, le plus souvent en polychimiothérapie, dans le traitement de la maladie de Hodgkin, des leucémies aiguës lymphoblastiques, des rhabdomyosarcomes, des ostéosarcomes, des cancers du col utérin, des lymphomes non hodgkiniens, des tumeurs embryonnaires de l'enfant, des sarcomes d'Ewing, des néphroblastomes, des neuroblastomes, des myélomes, du cancer du sein, du cancer du poumon, et en monothérapie, dans le traitement du purpura idiopathique résistant aux traitements usuels [28].

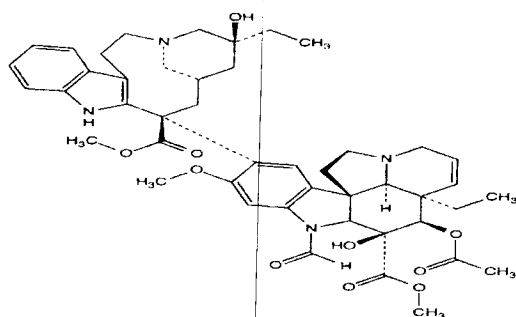


Figure 37 : formule développée de vincristine Sulfate

Synthèse des données de stabilité d'Oncovin® :

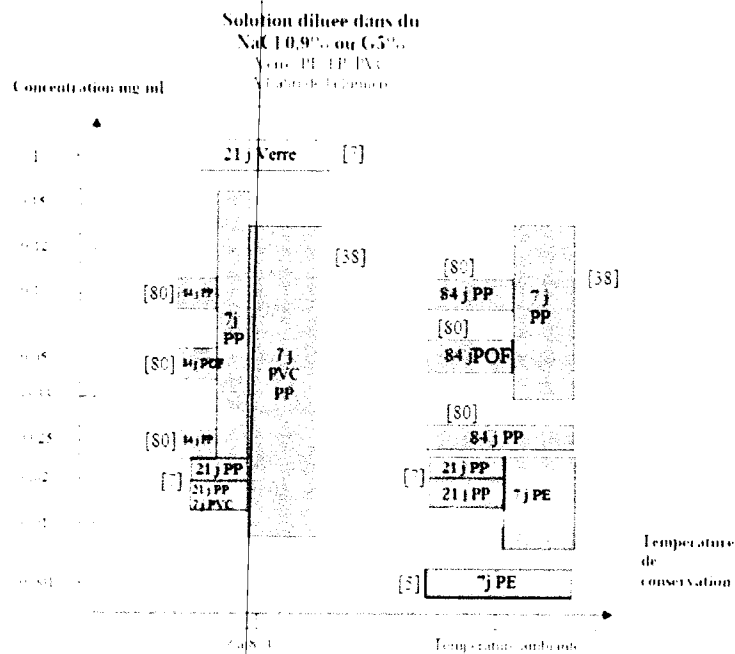


Figure 38 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Oncovin® (Laboratoire fabricant : Lilly France)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0.9%
Ringer lactate

6.7 ANTICORPS MONOCLONAUX :

Bevacizumab

Généralités :

Il est indiqué selon l'AMM :

- En traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotecan,
- En traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel,
- En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde,
- En association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Selon les référentiels de bon usage de l'INCa Avastin® peut également être utilisé dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire :

- En association avec un protocole associant 5-fluorouracile/acide folinique/oxaliplatine comme chimiothérapie de deuxième ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique et n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement [28].

Synthèse des données de stabilité d'Avastin® :

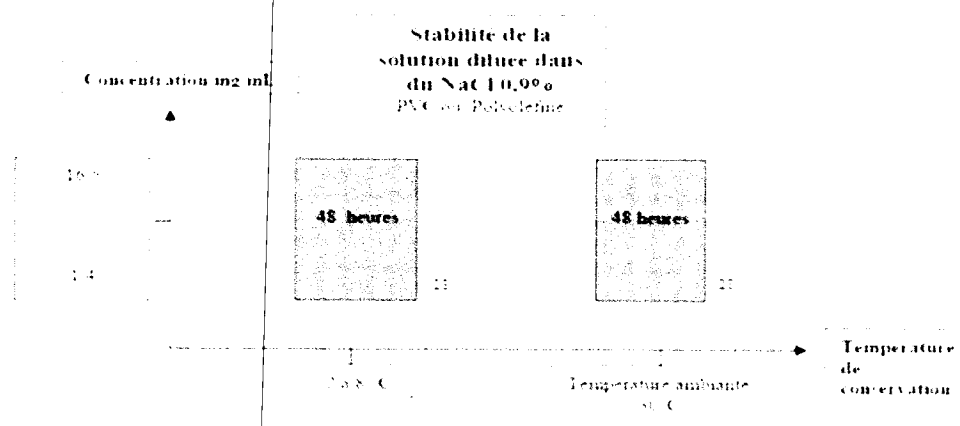


Figure 39: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Avastin® (Laboratoire fabricant : Roche)

Code couleur utilisé :

NaCl 0,9%

Cetuximab

Généralités :

Il est indiqué :

- En association avec l'irinotecan dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- En association avec la radiothérapie, dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou.

Selon les référentiels de bon usage de l'INCa Erbitux® peut également être utilisé dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire :

- En association avec l'irinotecan dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique quelle que soit l'expression d'EGFR, après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan [28].

Synthèse des données de stabilité d'Erbitux® :

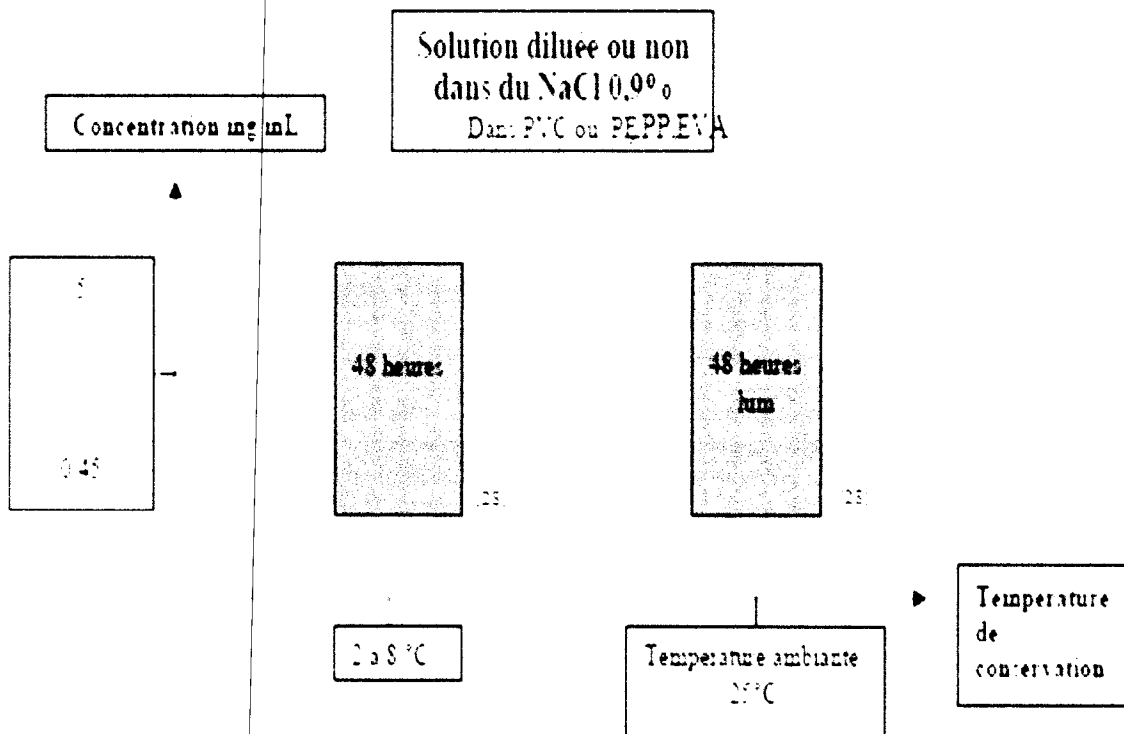


Figure 40 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Erbitux® (Laboratoire fabricant : Merck Serono)

Code couleur utilisé : NaCl 0,9%

Vinorelbine

Généralités :

CIMaher® est indiqué dans le cas des tumeurs épithéliales.

Nous n'avons pas trouvé des données de stabilité de cette molécule.

Rituximab

Généralité :

Selon l'AMM (60), Mabthera® est indiqué :

- En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités,
- En traitement d'entretien, chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera®,
- En monothérapie, pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie,

Il est également indiqué dans le traitement d'une pathologie non cancéreuse, la polyarthrite rhumatoïde

Synthèse des données de stabilité de Mabthera® :

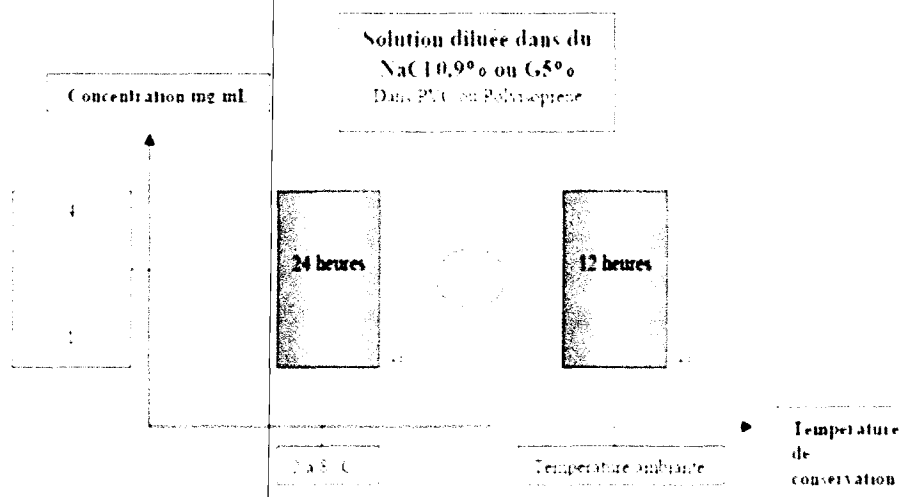


Figure 41 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Mabthera® (Laboratoire fabricant : Roche)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0,9%

Trastuzumab

Généralités :

Cet anticancéreux est indiqué dans le traitement des :

- Cancers du sein métastatiques avec surexpression tumorale de HER2 :
 - En monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas,
 - En association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé,
 - En association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique,
 - En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs non traités précédemment par trastuzumab.
- Cancers du sein avec surexpression tumorale de HER2 en traitement adjuvant, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).

Il est également indiqué dans les cancers du sein en situation métastatique, en association avec le paclitaxel hebdomadaire et dans les cancers du sein en situation métastatique en association avec la capécitabine

Synthèse des données de stabilité d'Herceptin® :

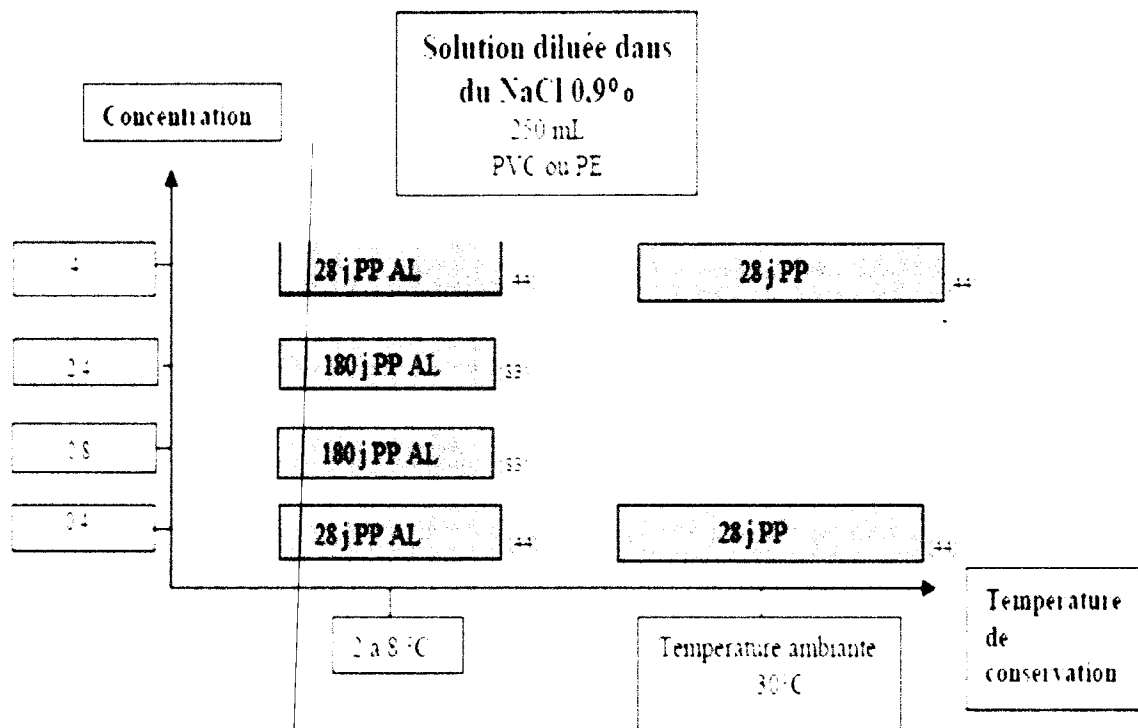


Figure 42: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Herceptin® (Laboratoire fabricant : Roche)

Code couleur utilisé :

NaCl 0.9%

6.8 AUTRES :

L-asparaginase

Par voie IV, l'asparaginase est administrée en perfusion diluée dans du G5% ou du NaCl 0,9% [28].

Dans une étude citée par Stabilis, les auteurs concluent à la stabilité de la L-asparaginase diluée dans du NaCl 0,9% ou du Ringer lactate pendant 7 jours dans un contenant en PE ou POF. La concentration et la spécialité utilisées ne sont pas précisées. Ces données sont ainsi trop incomplètes pour affirmer la stabilité de Kidrolase®.

Folinate de calcium

Selon enhim Conservation À température ambiante.

Synthèse des données de stabilité de Folinate de Calcium Aguetant® :

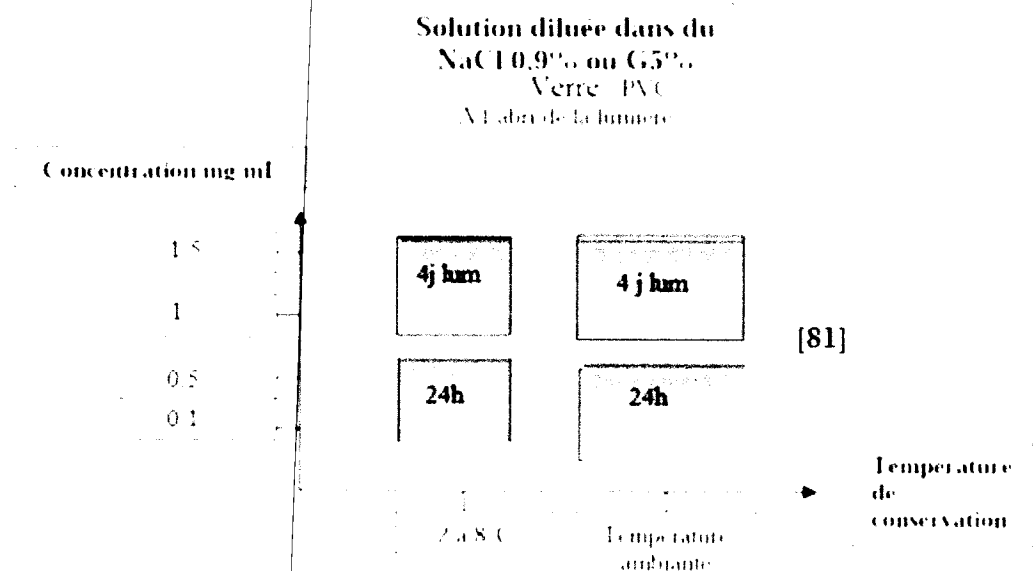


Figure 43 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Folinate de Calcium Aguetant® (Laboratoire fabricant : Aguetant)

Code couleur utilisé :

G5%
NaCl 0.9%

III. MATERIELS ET METHODES :

Notre recherche se base sur les médicaments utilisés au niveau du CAC du CHU Frantz Fanon Blida. Celle ci constitue la gamme des produits médicamenteux anticancéreux disponible en Algérie. En effet, c'est la pharmacie centrale des hôpitaux(PCH) qui fournit tous les hôpitaux à l'échelle nationale.

Il est à noter que la préparation des doses individuelles des cytotoxiques injectables, se fait en système décentralisé, en Algérie. A savoir, suite à la prescription du médicament par le médecin c'est l'infirmier qui se charge de préparer et d'administrer la dose prescrite. Contrairement au système de préparation centralisé des doses individuelles de médicaments anticancéreux injectables, le système décentralisé ne se fait pas dans des conditions d'asepsie.

Dans la perspective d'une préparation centralisée des doses individuelles de médicament anticancéreux injectables sous responsabilité pharmaceutique. Nous avons effectué un travail de prospection pour l'élaboration d'un thesaurus des données de stabilité. Dans la mesure où il sera nécessaire, pour le pharmacien réalisant la préparation des anticancéreux en unité centralisée, de disposer des données de stabilité afin de garantir la qualité des médicaments préparés. Afin d'atteindre cet objectif nous avons analysé la gamme des médicaments anticancéreux disponibles en Algérie, dans un premier temps. Dans un deuxième, nous avons effectué une analyse critique des données scientifiques publiées dans des revues scientifiques internationales. Nous avons travaillé, notamment sur la base de données Stabilis.

« Stabilis » : est une base de données concernant les médicaments injectables, dont l'idée originale a été inspirée par le pharmacien hospitalier du centre hospitalo-universitaire de Nancy Dr Vigneron Jean. Elle est conçue dans un langage international réalisé à base de pictogrammes définis dans un dictionnaire et traduits en 24 langues[98]. Les données prises en charge sont :

- Les articles originaux décrivant l'étude de stabilité de la ou les molécules (stabilité physique et chimique)

- Les informations des laboratoires pharmaceutiques

- Certains ouvrages (Martindale, Vidal, Trissel et Handbook).

et celles exclues sont :

- Les articles ne considérant que la compatibilité physique

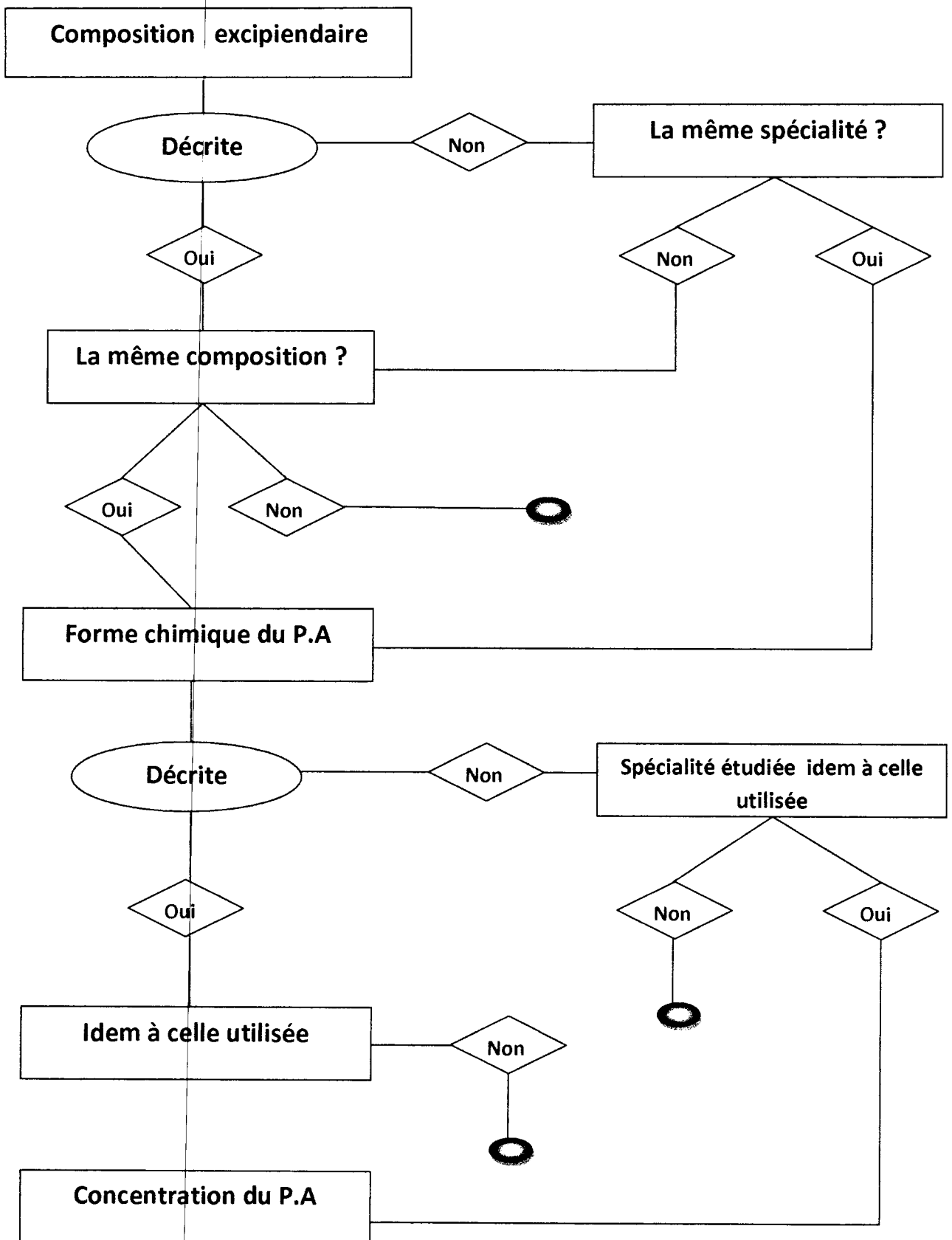
- Les articles concernant la stabilité d'un mélange quand la stabilité de tous les constituants n'est pas analysée [37].

En outre, nous avons consulté les ouvrages « Trissel » « Handbook » et l'article de référence « The practical stability of anticancer drugs: SFPO and ESOP recommendations » ont été vérifiés et analysés, ainsi que les dossiers du cnhim nous a apporté des données supplémentaires.

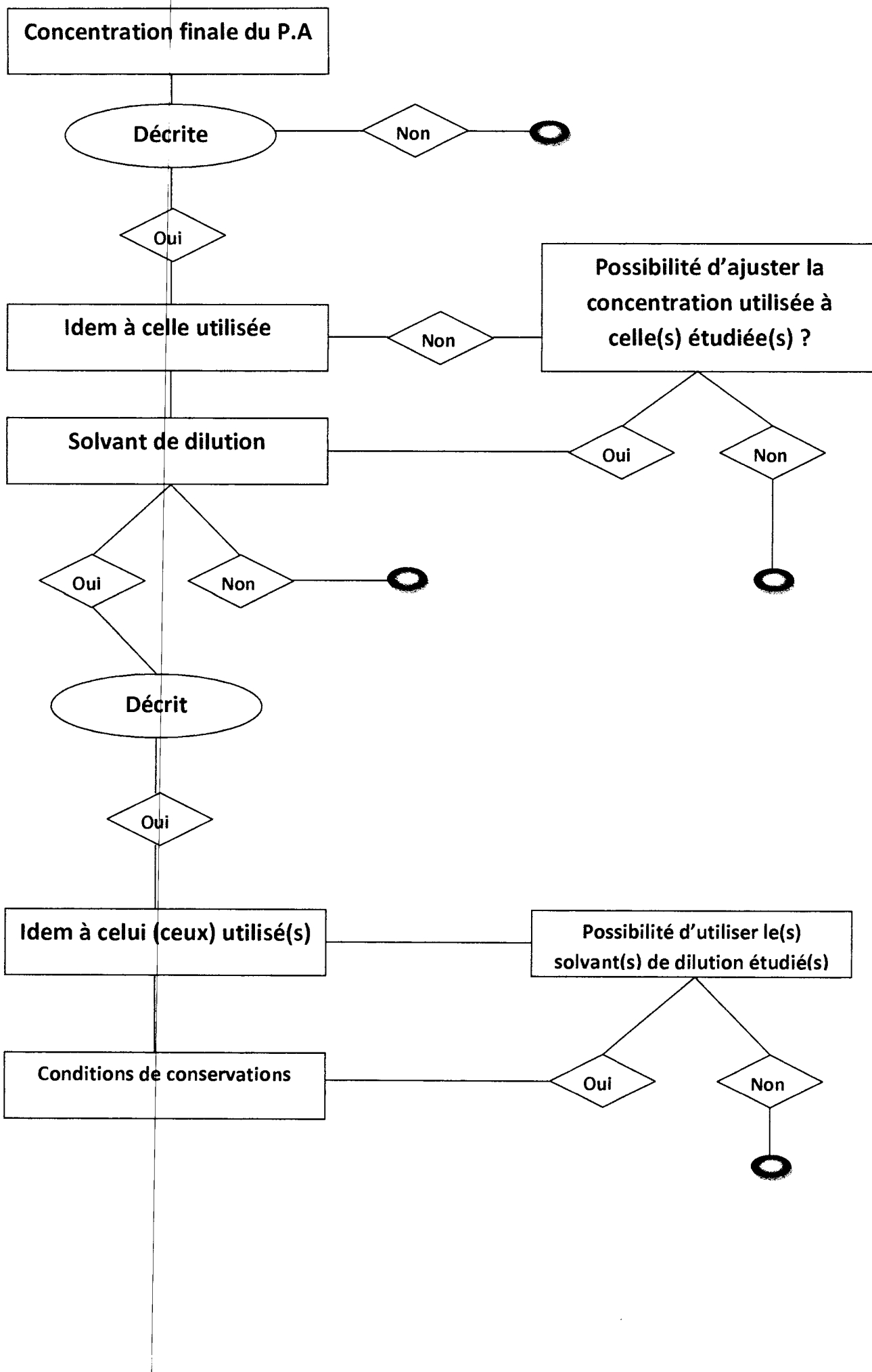
Par ailleurs, les principaux fournisseurs de 16 médicaments génériques ont été contactés par courrier en février et mars 2014 pour disposer de données complémentaires spécifiques à leurs produits. Seuls les laboratoires Pfizer et Mylan qui ont répondu et nous ont envoyé les RCP de leurs spécialités.

Pour établir les péremptions de chaque préparation, il est nécessaire de constituer un thésaurus des stabilités en prenant en compte 6 paramètres majeurs qui influencent la stabilité du produit fini : la composition de la spécialité, la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution, la concentration finale du principe actif, les conditions de conservation (température, exposition à la lumière), le contenant final.

De ce fait, nous avons comparés les données de stabilité de chaque générique avec celles de son princeps suivant une stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité. Voir figure 44[4].



Suite Fig 1



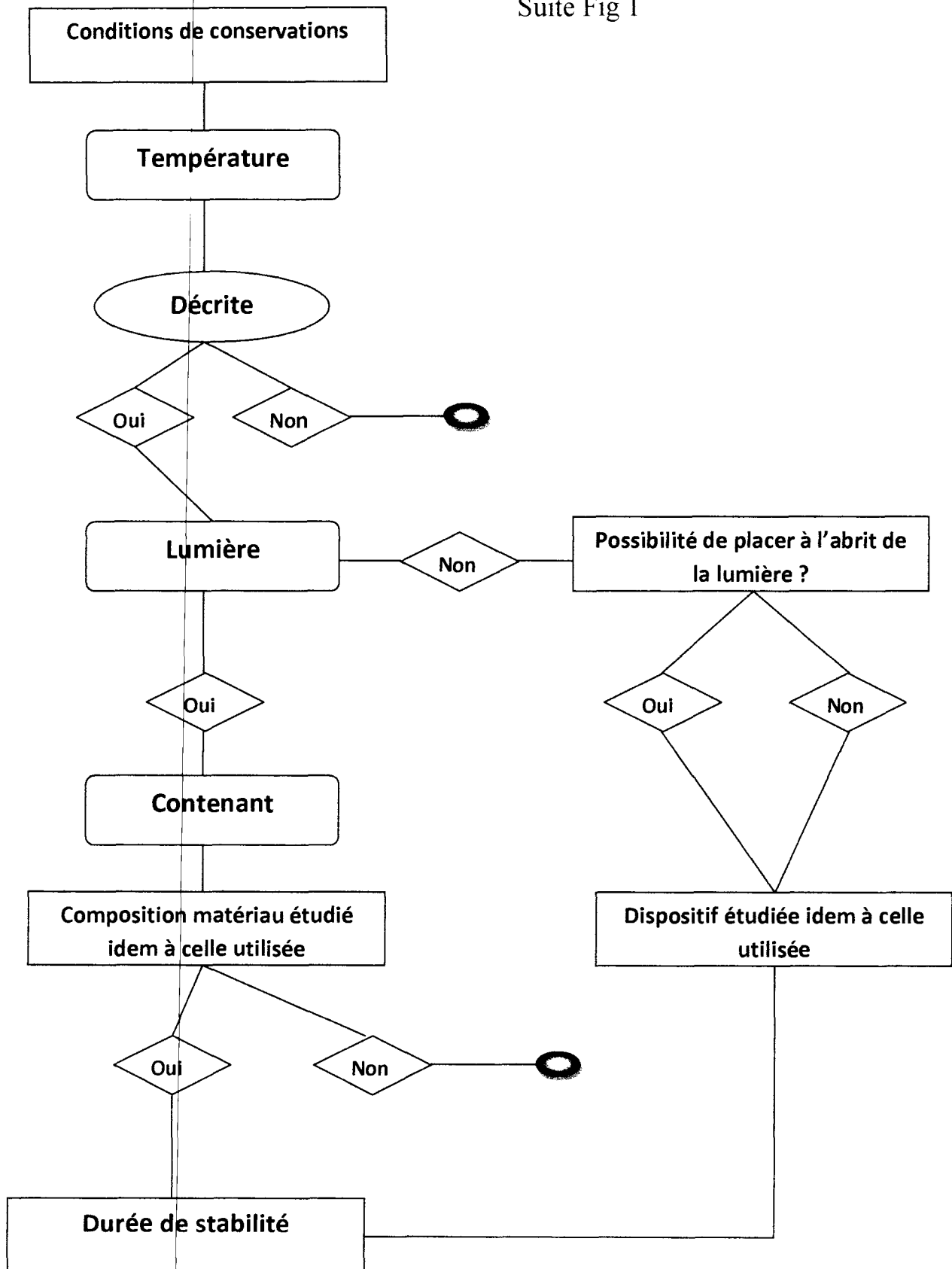


Figure 44 une stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité – logigramme

IV. RESULTATS ET DISCUSSION :

Le tableau 2 donne les principes (médicaments anticancéreux) utilisés en Algérie.

Tableau2 : les différents principes anticancéreux utilisés actuellement en Algérie.

Classe thérapeutique	DCI	Principes	Laboratoire du principes
Agents alkylants	Ifosfamide	Holoxan®	Baxter
Anti-métabolites	Cytarabine	Aracytine®	Pfizer
	Pemetrexed	Alimta®	Lilly France
	Fludarabine phosphate	Fludara®	Schering SA
Poisons du fuseau	Docetaxel	Taxolere®	Aventis
Anticorps monoclonaux	Bevacizumab	Avastin®	Roche
	Cetuximab	Erbix®	Merck Serono
	Nimotuzumab	CIMaher®	CIM
	Rituximab	Mabthera®	Roche
	Trastuzumab	Herceptin®	Roche
Autres	L'asparaginase	Kidrolase®	Aventis
	Folinate de Calcium	Folinate de Calcium Aguetant®	Aguettant

Le tableau 3 donne les médicaments anticancéreux génériques utilisés en Algérie.

Tableau3 : les différents génériques anticancéreux utilisés actuellement en Algérie.

Classe thérapeutique	DCI	Générique	Laboratoire du générique
Agents alkylants	Carboplatine	Carboplatine Mylan®	Mylan
	Cysplatine	Cysplatine Mylan®	Mylan
	Cyclophosphamide	Famisas®	El kendi
Agents intercalants	Dactinomycine	Dacticin®	Korea United Pharm
	Daunorubicine	Rubilem®	Lemery
	Doxorubicine	Doxolem®	Lemery
	Epirubicine	Epirubicine Mylan®	Mylan
Agents scindants	Bleomycine	Bleolem®	Lemery
Antimétabolites	Cytarabine	Aracid®	Intas-Pharmaceutical Limited
	Etoposide	Posidan®	El Kendi
	5FU	Utoral®	Lemery
		FU Ebewe®	Ebewe
	Methotrexate	Methotrexate Mylan®	Mylan
Poisons du fuseau	Vincristine sulfate	Cytocristin®	Cipla
	Vinblastine sulfate	Lemblastine®	Lemery
	Paclitaxel	Praxel®	Lemery

Commentaire : nous observons d'une part que le taux des génériques est plus important avec un pourcentage de 57.14% que les princeps 42.86% (dont 25% cytotoxiques et 17.86% anticorps monoclonaux), ceci est dû à l'encouragement par l'état de l'utilisation des médicaments génériques pour des raisons économiques. D'autre part, pour les anticorps monoclonaux, il n'existe pas encore de bio-similaire en Algérie. Du fait que, ce sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie nécessitant des essais cliniques.

Le tableau 4 donne les médicaments génériques disponibles en Algérie et leurs médicaments originaux (princeps).

Tableau 4 : médicaments génériques et leur princeps

Classe thérapeutique	Générique	Princeps-copié
Agents alkylants	Carboplatine Mylan®	Paraplatine®
	Cysplatine Mylan®	Cysplatyl®
	Famisas®	Endoxan®
Agents intercalants	Dacticin®	Cosmegen®
	Rubilem®	Cerubidine®
	Doxolem®	Adriblastine®
	Epirubicine Mylan®	Farmorubicine®
Agents scindants	Bleolem®	Bleomycine Roger Bellon®
Antimétabolites	Aracid®	Aracytine®
	Posidan®	Vépéside®
	Utoral®	FU Meram®
	FU Ebewe®	
	Methotrexate Mylan®	Ledertrexate®
Poisons du fuseau	Cytocristin®	Oncovin®
	Lemblastine®	Velbe®
	Praxel®	Taxol®

Commentaire : nous observons que la classe thérapeutique des anti-métabolites et la plus copiée (générique). Nous avons calculé le pourcentage de chaque classe thérapeutique :

Les anti-métabolites 31,25%

Les agents intercalants 25%

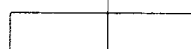
Les agents alkylants 18,75%

Les poisons du fuseau 18,75%

Les agents scindants 6,25%

Les tableaux suivants (Tab.5, Tab 6, Tab7, Tab 8, Tab 9, Tab 10, Tab 11, Tab 12, Tab 13, Tab 14, Tab 15, Tab 16) sont une analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité publiées dans des revues scientifiques internationales, aux 16 médicaments génériques disponibles en Algérie.

Code couleur utilisé pour les tableaux suivants :



Donnée non disponible

Le Tableau 5 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de Bleomycine Bellon® au générique Bleolem®(DCI : Bleomycine).

Tableau 5 : comparaison des paramètres de stabilité de **Bleomycine Bellon®** / **Bleolem®**

Paramètres	Blemomycine	
	Bleomycine Bellon®	Bleolem®
Composition excipiendaire	Azote	N'est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 17	
Concentration finale	3mg/ml, 1.8mg/ml, 0.75 mg/ml, 0.3mg/ml, 0.15mg/ml	
Solvant de dilution	EPPI, NaCl 0,9%	
condition de conservation	2 et 8°C TA	
Contenant final	PP, PVC, Verre	

Commentaire : Vu que la composition excipiendaire de notre générique Bleolem n'est pas décrite (Tab 5), cela rend la transposition (Fig 18) irréalisable.

Tableau 6 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de analyse de la transposition des données de stabilité de l'Endoxan au Famisas (DCI: Cyclophosphamide)

Tableau 6 : comparaison des paramètres de stabilité del'Endoxan®/ Famisas®

Paramètres	Cyclophosphamide	
	Endoxan®	Famisas®
Composition excipiendaire	Chlorure de sodium	N'est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 5	
Concentration finale (mg/ml)	20 mg/ml, 10 mg/ml, 6.4mg/ml, 4.5 mg/ml, 4 mg/ml, 1 mg/ml, 0.4 mg/ml, 0.24 mg/ml	
Solvant de dilution	EPPI, G5%, NaCl 0,9%	
condition de conservation	-20°C, 2à 8°C, TA	
Contenant final	Elastomère, PE, PP, PVC, Verre	

Commentaire : La composition excipiendaire de Famisas n'est pas renseignée (Tab 6), il est donc impossible de transposer (Fig 6) les données de stabilité du Endoxan au Famisas®

Tableau 7 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de l'Aracytine® au Aracid® (DCI: Cytarabine)

Tableau 7 : comparaison des paramètres de stabilité de l'Aracytine®/ Aracid®

Paramètres	Cytarabine	
	Aracytine®	Aracid®
Composition excipiendaire	Eppi et parahydroxybenzoate	Eppi
Forme chimique du PA	Fig 19	
Concentration finale	50 mg/ml, 25 mg/ml, 24 mg/ml, 5 mg/ml, 1.25 mg/ml, 0.267 mg/ml, 0.157 mg/ml, 0.144 mg/ml	
Solvant de dilution	NaCl 0,9%, G5%, RL	
condition de conservation	-20°C, 2 à 8°C, 25°C, TA lumière ou nn	
Contenant final	EVA, PE, PP, PVC, Verre	

Commentaire : On remarque que la composition excipiendaire des deux spécialités est différente (Tab 7), cela rend la transposition (Fig 20) des données de stabilité de l'Aracytine® à l'Aracid® impossible.

Tableau 8 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de Cosmegen® au générique Dacticin® (DCI : Dactinomycine).

Tableau 8 : comparaison des paramètres de stabilité de Cosmegen®/ Dacticin®

Paramètres	Dactinomycine	
	Cosmegen®	Dacticin®
Composition excipiendaire	Mannitol	N'est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 9	

Concentration finale	0,025mg/ml. 0,0098mg/ml. 0,0075mg /ml	
Solvant de dilution	G5%	
condition de conservation	TA AL ou non	
Contenant final	PP, PVC, Verre	

Commentaire : nous n'avons pas trouvé la composition excipiendaire du générique, il est donc impossible de transposer (Fig 9) les données de stabilité du Cosmegen®(Tab8) au Dacticin®.

Tableau 9 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de Cerubine® au Rubilem® (DCI: Daunorubicine)

Tableau 9 : comparaison des paramètres de stabilité de Cerubidine®/Rubilem®

Paramètres	Daunorubicine	
	Cerubidine®	Rubilem®
Composition excipiendaire	Mannitol	N'est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 11	
Concentration finale	0.1 mg/ml, 0.02 mg/ml, 0.016 mg/ml, 0.0157 mg/ml	
Solvant de dilution	G5%, NaCl 0,9%, RL	
condition de conservation	-20°C, 2à 8°C, TA lumière ou non	
Contenant final	PVC , PE , PP	

Commentaire : les excipients de la spécialité Rubilem® ne sont pas cités (Tab 10), dans ce cas l'exploitation (Fig 9) des données de stabilité de Rubilem® est impossible.

Tableau 10 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de Adriblastine® au Doxolem® (DCI: Doxorubicine)

Tableau 10: comparaison des paramètres de stabilité de l'Adriblastine®/Doxolem®

Paramètres	Doxorubicine	
	Adriblastine®	Doxolem®
Composition excipiendaire	Lactose et parahydroxybenzoate de méthyle	N'est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 13	
Concentration finale	2 mg/ml, 1.4 mg/ml, 1.25 mg/ml, 1 mg/ml, 0.5 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.04 mg/ml, 0.02 mg/ml	
Solvant de dilution	EPPI, G5%, NaCl 0,9%	
condition de conservation	-20°C, 2 à 8°C, TA, 35°C Lumière ou non	
Contenant final	EVA, PE, PP, PVC, Verre,	

Commentaire : Puisque la composition excipiendaire de Doxolem n'est pas décrite (Tab 10), il est donc impossible de transposer (Fig 14) les données de stabilités de princeps au Doxolem®.

Tableau 11 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de Farmorubicine® au Epirubicine Mylan® (DCI: Epirubicine)

Tableau 11 : comparaison des paramètres de stabilité de Farmorubicine®/Epirubicine Mylan®

Paramètres	Epirubicine	
	Farmorubicine®	Epirubicine Mylan®
Composition excipiendaire	chlorure de sodium, l'acide chlorhydrique et l'Eppi	Idem
Forme chimique du PA	Voir Fig 15	Idem
Concentration finale	2 mg/ml, 1.5 mg/ml, 1 mg/ml, 0.5 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.05 mg/ml, 0.04 mg/ml, 0.02 mg/ml	
Solvant de dilution	G5%, NaCl 0,9%	
condition de conservation	-20°C, 2 à 8°C, TA, 37°C Lumière ou non	
Contenant final	PE, PP, PVC, Verre	

Commentaire : La composition excipiendaire, la forme chimique, et la concentration de P.A sont identiques pour les deux spécialités mais les concentrations finales du générique ne sont pas renseignées (Tab 11), dans ce cas il est impossible de transposer (Fig 16) les données de stabilité de Farmorubicine au Epirubicine Mylan.

Tableau 12 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de Vépéside® au Posidan® (DCI : Etoposide)

Tableau 12 : comparaison des paramètres de stabilité de Vépéside®/ Posidan®

Paramètres	Etoposide	
	Vepeside®	Posidan®
Composition excipiendaire	l'alcool benzylique, polysorbate 80, l'acide citrique anhydre, macrogol 300 et l'alcool éthylique	N'est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 21	
Concentration finale	12 mg/ml, 10 mg/ml, 0.3mg/ml, 0.25 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.157 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.05 mg/ml	
Solvant de dilution	G5%, NaCl 0,9%, RL	
condition de conservation	2à 8°C, TA Lumière ou non	
Contenant final	Elastomère, PE, PP, Verre	

Commentaire : nous n'avons pas trouver la composition excipiendaire (Posidan®) (Tab 12), pour cela la transposition(Fig 22) des données de stabilité du princeps au générique sera impossible.

Tableau 13 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de FU Meram® au FU Ebewe® et Utoral® (DCI : 5FU)

Tableau 13 : comparaison des paramètres de stabilité de FU Meram®/ FU Ebewe®/ Utoral®

Paramètres	5FU		
	FU Meram®	FU Ebewe®	Utoral®
Composition excipiendaire	Sodium hydroxyde	Idem	N'est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 23	Idem	
Concentration finale	45 mg/ml, 25 mg/ml, 15 mg/ml, 12 mg/ml, 10 mg/ml, 5 mg/ml, 1.5 mg/ml, 1.44 mg/ml, 1mg/ml, 0.5mg/ml, 0.2mg/ml, 0.1mg/ml	N'est pas décrite	
Solvant de dilution	G5%, NaCl 0,9%		
condition de conservation	-10°C, 2 à 8°C, TA, 40°C Lumière ou non		
Contenant final	Elastomère, EVA, PE, PP, PVC, Verre		

Commentaire : Nous n'avons pas trouvé les concentrations finales de la spécialité FU Ebewe® et la composition excipiendaire d'Utoral® (Tab13) , l'infaisabilité de transposer les données de stabilité de FU Roche® (Fig 24) au FU Ebewe® et Utoral®.

Le méthotrexate après dilution dans du NaCl 0.9% ou du glucose 5% à la concentration de 1 mg/mL et 25 mg/mL, exposé à la lumière de jour est stable d'un point de vue physico-chimique pendant 24 heure à 25°C.

Tableau 14 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de Taxol® au Praxel®

Tableau 14 : comparaison des paramètres de stabilité de Taxol®/ Praxel®

Paramètres	Paclitaxel	
	Taxol®	Praxel®
Composition excipiendaire	crémophor EL	N'est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 33	
Concentration finale	1.2 mg/ml, 1 mg/ml, 0.75 mg/ml, 0.6 mg/ml, 0.4 mg/ml, 0.3 mg/ml, 0.1 mg/ml	
Solvant de dilution	G5%, NaCl 0,9%	
condition de conservation	2à 8°C, TA, 30°C Lumière ou non	
Contenant final	PE, POF, PP, Verre	

Commentaire : Les excipients du générique ne sont pas renseignés (Tab 14), c'est pourquoi la transposition (Fig34) des données de stabilité du Taxol® au Praxel® sera impossible.

Tableau 15 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de analyse de la transposition des données de stabilité de Velbe® au Lemblastine® (DCI : Vinblastine Sulfate)

Tableau 15 : comparaison des paramètres de stabilité de Velbe®/ Lemblastine®

Paramètres	Vinblastine Sulfate	
	Velbe®	Lemblastine®
Composition excipiendaire	L'acide sulfurique à 1% ou l'hydroxyde de sodium	N' est pas décrite
Forme chimique du PA	Voir Fig 35	
Concentration finale	1mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.005 mg/ml, 0.002mg/ml	
Solvant de dilution	EPPI, G5%, NaCl 0,9%, RL	
condition de conservation	-20°C 2à 8°C, TA A l'abri de la lumière	
Contenant final	PP, PVC, Verre	

Commentaire : Tandis que la composition excipiendaire de la poudre lyophilisée de Lemblastine 10mg n'est pas trouvée (Tab15), la transposition des données de stabilité de Velbe(Fig36) au Lemblastine est irréalisable.

Tableau 16 est l'analyse de la faisabilité de la transposition des données de stabilité de analyse d'Oncovin® au Cytocristin® (DCI : Vincristine Sulfate)

Tableau 16 : comparaison des paramètres de stabilité d'Oncovin®/ Cytocristin®

Paramètres	VincristineSulfate	
	Oncovin®	Cytocristin®
Composition excipiendaire	mannitol, parahydroxybenzoate de propyle, l'acide acétique, l'EPPI, l'acétate de sodium anhydre et parahydroxybenzoate de méthyle	Idem
Forme chimique du PA	Voir Fig 37	Idem
Concentration finale	1 mg/ml, 0.15 mg/ml, 0.12 mg/ml, 0.1mg/ml, 0.05 mg/ml, 0.033 mg/ml, 0.02 mg/ml, 0.01mg/ml, 0.001mg/ml	N'est pas décrite
Solvant de dilution	G5%, NaCl 0,9%, RL	
condition de conservation	2à 8°C, TA A l'abri de la lumière	
Contenant final	PE, PP, PVC, Verre	

Commentaire : les concentrations finales de Cytocristin® ne sont pas renseignées (Tab 6). Il est donc impossible de transposer (Fig 38) les données de stabilité d'ncovin® au Cytocristin®.

DISCUSSION :

Le travail d'analyse prospective que nous avons effectué, des données de la littérature concernant les 16 DCI disponibles en Algérie, si elles étaient manipulées dans des conditions d'asepsie et sous la responsabilité d'un pharmacien, a montré l'impossibilité d'exploitation des résultats de travaux recherche sur la stabilité des anticancéreux reconstitués. En effet, les RCP des

laboratoires qui nous fournissent en génériques (Lemery, Korea United Pharm et Cipla, Intas-Pharmaceutical Limited, el kendi) ne donnent pas suffisamment d'information sur leurs produits. Très souvent nous nous sommes arrêtés :

À l'étape de vérification de la composition excipiendaire pour 56,25% des anticancéreux génériques,

À l'étape de vérification des concentrations finales pour 25%

Il est a noter que, le laboratoire Mylan a fournie le RCP de ces spécialités (18,75%) suite a notre demande.

V. CONCLUSION :

La stabilité des médicaments dans toutes leurs formes est le résultat de la combinaison de nombreux paramètres au cours de la transformation du principe actif, de la formulation et la fabrication du produit fini.

L'objectif de notre travail a été de prospecter quant à la faisabilité de l'élaboration d'un thésaurus des stabilités des médicaments anticancéreux dans la perspective de la préparation centralisée des doses individuelles des médicaments dans des structures assurance qualité conformément aux BPF.

Dans la mesure où si l'ensemble des données sur la stabilité des anticancéreux étaient disponibles dans les pharmacies hospitalières, cela permettrait de regrouper dans un document unique une lecture rapide et efficace de l'information. Pour atteindre cet objectif nous avons effectué une analyse critique des publications internationales, pour les 16 génériques disponibles en Algérie.

En effet, la gamme algérienne, des anticancéreux injectables, fournie par la PCH est composée de 28 médicaments dont 42.86% princeps (Alimta, Aracytine, Fludara, Folate de Clacium Aguetant, Holoxan, Kidrolase, Taxotere et Anticorps monoclonaux : Avastin, CIMaher, Erbitux, Mabthera, Herceptin) et 57,14% génériques (Aracid, Bleolem, Carboplatine Mylan, Cysplatine Mylan, Cytocristin, Dacticin, Doxolem, Epirubicine Mylan, FU Ebewe, Famisas, Lemblastine, Methotrexate Mylan, Posidan, Praxel, Rubilem, Utoral). Toutefois, les anticorps monoclonaux n'ont pas encore des bio-similaires en Algérie. Les laboratoires qui nous fournissent le plus en médicaments anticancéreux génériques sont en premier lieu le laboratoire mexicain « Lemery » et le laboratoire français « Mylan ».

Il est à noter que la durée de stabilité d'un médicament anticancéreux après reconstitution est variable en fonction de plusieurs paramètres: la composition excipiendaire, forme chimique du PA, concentration finale, condition de conservation et contenant final.

Les données de stabilité des 12 médicaments anticancéreux princeps disponibles en Algérie sont publiées dans des revues scientifiques internationales. Alors que, les laboratoires (Cipla, Ebewe, el kendi, Intas-Pharmaceutical Limited, Korea United Pharm et Lemery) qui nous fournissent en génériques ne donnent pas assez d'information sur leurs produits et aucune étude de stabilité faite pour ces derniers ce qui a rendu la transposition

impossible pour 81,25% des anticancéreux génériques. Il est à noter que les laboratoires Mylan et Pfizer ont répondu à notre demande

Le manque d'information dans les RCP des laboratoires fournisseurs de génériques pénalise la possibilité d'élaborer un thésaurus de stabilité. Nous recommandons aux autorités d'enregistrements d'exiger de nos fournisseurs en produits anticancéreux de donner plus d'informations sur leurs produits notamment, la composition excipiendaire, la structure chimique du PA, solvant de dilution, la concentration finale, le contenant final et les conditions de conservation. Pour permettre aux pharmaciens hospitaliers de décider des durées de vie des médicaments reconstitués dans des conditions d'asepsie.

Compte tenu des avantages qu'offre la préparation en asepsie des médicaments anticancéreux dans les hôpitaux en permettant en premier lieu de garder par exemple jusqu'à 14 jours des solutions de 5FU après reconstitution et en deuxième lieu de faire des économies. Il est regrettable que l'organisation des préparations cytotoxiques de façon centralisée en asepsie ne soit pas effective en Algérie. Cette organisation permet de créer des conditions d'asepsie et de sécurité pour le malade, l'environnement, l'infirmier, l'institution et même pour le pharmacien.

-ALI SMAIL Abir

Email :

dr.abir.alismail@gmail.com

-DERRARDJA Mouna

Email :

Mouna.del.ph@gmail.com

-DJERBOUA Nasreddine

Email :

bra-hip@live.com

RESUME :

Les anticancéreux injectables sont des médicaments très délicats qui posent beaucoup de problèmes d'asepsie, problèmes de seuil thérapeutique étroit, problème de cherté du médicament et problème de toxicité, leur manipulation est l'un des processus à haut risque de bio-contamination. Dans notre travail, nous avons fait une recherche prospective quant à la possibilité d'élaborer un thésaurus de stabilité des médicaments anticancéreux après reconstitution dans les unités de soins. Pour cela, nous avons fait une analyse critique de la littérature scientifique. En effet, 16 génériques sont utilisés en Algérie, fabriqués par les laboratoires suivants (Cipla, Ebewe, El Kendi, Intas-Pharmaceutical Limited, Korea United Pharm, Mylan, Lemery). L'analyse de la faisabilité d'extrapolation des données de littérature publiées pour certaines DCI ne nous a pas permis d'exploiter ces données de recherche pour cause d'un manque d'information dans les RCP de ces fabricants.

ABSTRACT:

Anticancer injectables are very sensitive drugs that pose a lot of issues like: aseptic problems narrow therapeutic range, high cost of the drug problem, and the problem of toxicity. Meanwhile, its manipulation is a high-risk process of bio- contamination. Our work is a prospective research on the possibility of developing a thesaurus stability of anticancer drugs after reconstitution care units. Hence, we have made a critical analysis of the scientific literature. In fact, 16 generics which are used in Algeria are manufactured by the following companies (Cipla , Ebewe El Kendi , Intas Pharmaceutical Limited - , Korea United Pharm , Mylan , Lemery) . The analysis of the feasibility of extrapolation from published literature for some DCI has not allowed us to use these data for research because of a lack of information in the SPCs of these manufacturers.