

REPEBLUQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET



DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB -BLIDA 1-FACULTE
DE
MEDECINE DEPARTEMENT DE
PHARMACIE



**METHODOLOGIE D'ELABORATION DU THESAURUS DE STABILITE
DES ANTICANCEREUX
CAS DE LA CLINIQUE ONCOLOGIQUE AMINE ZIGHOUT DU CHU BE-
NI MESSOUS ALGER**

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR EN PHARMACIE

Session juillet 2023

Présentée par :

SAIDANI Meriem

KOUBCI Bouchra

Devant le jury :

Présidente

**Dr B.Guerfi Maitre assistante en chimie
thérapeutique CHU Blida**

Promotrice

**Pr S. Djermoune professeure en pharma-
cie galénique CHU Blida**

Examinatrice

**Dr I. Semmar maitre assistante en
hydrobromatologie CHU Blida**

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET



DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB -BLIDA I-FACULTE
DE
MEDECINE DEPARTEMENT DE
PHARMACIE



**METHODOLOGIE D'ELABORATION DU THESAURUS DE STABILITE
DES ANTICANCEREUX
CAS DE LA CLINIQUE ONCOLOGIQUE AMINE ZIGHOUT DU CHU BENI
MESSOUS ALGER**

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR EN PHARMACIE

Session juillet 2023

Présentée par :

SAIDANI Meriem

KOUBCI Bouchra

Devant le jury :

Présidente

**Dr B.Guerfi Maitre assistante en chimie
thérapeutique CHU Blida**

Promotrice

**Pr S. Djermoune professeure en pharma-
cie galénique CHU Blida**

Examinatrice

**Dr I. Semmar maitre assistante en
hydrobromatologie CHU Blida**

Dédicaces

...Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que...

On dédie cette thèse...

A nos très chers parents

Vous avez été pour nous au long de nos études le plus grand symbole d'amour, de

dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Votre bonté et votre générosité sont sans limite. Vos prières nous ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

On espère de tout notre cœur qu'en ce jour vous soyez fière de nous, et qu'on réalise l'un de vos rêves.

Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à nos côtés le plus longtemps possible

On vous adore....

A nos frères et sœurs, A tous les membres de la famille et A nos chers amis

En témoignage de notre gratitude et de notre affection la plus sincère, On vous dédie ce travail.

Remerciements

A notre maître et rapporteur de thèse

Pr S. DJERMOUNE

C'est un grand honneur pour nous de travailler sous votre encadrement.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

A notre maîtres et juges de thèse

On vous remercie vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en Acceptant de jurer notre travail.

Table des matières

1 INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE :	1
2 OBJECTIFS :	3
3 TRAVAUX ANTERIEURS:	4
3.1 Risques liés à la manipulation des cytotoxiques à l'hôpital:	4
3.2 La centralisation de la préparation des médicaments anticancéreux :	7
4 TRAVAUX PERSONNEL :	31
4.1 Matériel et Méthode :	31
4.2 Méthode d'analyse des processus :	32
4.3 Méthodologie d'élaboration du thésaurus des stabilités des médicaments cytotoxiques :	33
5 RESULTATS ET DISCUSSION:	37
5.1 Résultats :	37
5.2 Discussion :	67
6 CONCLUSION :	70
7 BIBLIOGRAPHIE :	76
Résumé :	91
Annexe :	93

Liste des tableaux

TABLEAU 1: EXEMPLE DE SOLUTIONS MERES ENTAMEES DONT LES DATES DE PEREMPTION MICROBIOLOGIQUE SONT PROLONGEES A LA PHARMACIE DES HUG	27
TABLEAU 2: DESCRIPTION DU PROCESSUS CLINIQUE DE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE ANTICANCEREUSE ET TYPE DE SYSTEME D'ORGANISATION.....	41
TABLEAU 3 : MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES AGENTS ALKYLANTS PRESCRITS A LA CLINIQUES AMIN ZIGHOUT.	43
TABLEAU 4 : MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES AGENTS INTERCALANTS PRESCRITS A LA CLINIQUES AMIN ZIGHOUT.	44
TABLEAU 5 : MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES ANTIMETABOLITES PRESCRITS A LA CLINIQUES AMIN ZIGHOUT	44
TABLEAU 6 : MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES AGETS DU FUSEAU PRESCRITS A LA CLINIQUES AMIN ZIGHOUT.	45
TABLEAU 7 : MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES INHIBITEURS DES TOPO-ISOMERASE PRESCRITS A LA CLINIQUES AMIN ZIGHOUT.	46
TABLEAU 8 : MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES LES AGENTS SCINDANTS PRESCRITS A LA CLINIQUES AMIN ZIGHOUT.	46
TABLEAU 9 : ANTICORPS MONOCLONAUX PRESCRITS A LA CLINIQUES AMIN	50
TABLEAU 10 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE CYCLOPHOSPHMIDE/ENDOXAN.	53
TABLEAU 11 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DEL'IFOSFAMIDE/HOLOXAN.	54
TABLEAU 12 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE LA DACARBAZINE/DTI.....	55
TABLEAU 13 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE CISPLATINE/CISPLATIN.	56
TABLEAU 14 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DU CARBOPLATINE/CARBOPLATINE « MYLAN »	57
TABLEAU 15 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE L'OXALIPLATINE /XYLATIN	58
TABLEAU 16 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE LA MITOMYCINE/VESIMYCIN.....	59
TABLEAU 17 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE LA BLEOMYCINE/BLOICIN-S.....	60
TABLEAU 18 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DU 5-FLUOROURACILE/5-FLUOROURACIL.	61

TABLEAU 19 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DU DOCETAXEL/DOCETAXEEL-SAIDAL..	62
TABLEAU 20 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DU PAXLITAXEL/ PAXLITAXEL-SAIDAL...	63
TABLEAU 21 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE L'ETOPOSIDE/ETOPOSIDE«EBEWE»	64
TABLEAU 22 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE METHOTREXATE/METHOTREXATE «NAPROD »	65
TABLEAU 23 : COMPARAISON DES PARAMETRES DE STABILITE DE LA GEMCITABINE/ZYGEM.	66

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : STRATEGIE D'ANALYSE EN VUE D'ETABLIR LA DUREE DE STABILITE – LOGIGRAMME (GERPAC ,2006)	23
FIGURE 2 : STRATEGIE D'ANALYSE EN VUE D'ETABLIR LA DUREE DE STABILITE - LOGIGRAMME. (GERPAC ,2006)	24
FIGURE 3 STRATEGIE D'ANALYSE EN VUE D'ETABLIR LA DUREE DE STABILITE - LOGIGRAMME. (GERPAC ,2006)	25
FIGURE 4 : POURCENTAGE DES PRINCEPS ET GENERIQUES DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES DISPONIBLES A LA CLINIQUE AMINE ZIGHOUT.....	47
FIGURE 5: PRIX DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES DISPONIBLES A LA CLINIQUE AMINE ZIGHOUT.....	48
FIGURE 6 : PRIX DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES DISPONIBLES A LA CLINIQUE AMINE ZIGHOUT	48
FIGURE 7: TAUX DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES DISPENSES EN 2022 A LA CLINIQUE MINE ZIGHOUT.....	49
FIGURE 8: TAUX DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES DISPENSES EN 2022 A LA CLINIQUE MINE ZIGHOUT.....	49
FIGURE 9: PRIX DES ANTICORPS MONOCLONAUX DISPONIBLES A LA CLINIQUE AMINE ZIGHOUT.	51
FIGURE 10 : PRIX DES ANTICORPS MONOCLONAUX DISPONIBLES A LA CLINIQUE AMINE ZIGHOUT.....	51
FIGURE 11 : TAUX DES ANTICORPS MONOCLONAUX DISPENSES EN 2022 A LA CLINIQUE AMINE ZIGHOUT	52
FIGURE 12 : TAUX DES ANTICORPS MONOCLONAUX DISPENSES EN 2022 A LA CLINIQUE AMINE ZIGHOUT.	52
FIGURE 13 : FORMULE DEVELOPEE DU CYCLOPHOSPHAMIDE.	53
FIGURE 14 : FORMULE DEVELOPEE DE L'IFOSFAMIDE.	54
FIGURE 15 : FORMULE DEVELOPEE DE LA DACARBAZINE.....	55
FIGURE 16 : FORMULE DEVELOPEE DU CISPLATINE.....	56
FIGURE 17 : FORMULE DEVELOPEE DU CARBOPLATINE.	57
FIGURE 18 : FORMULE DEVELOPEE DE L'OXALIPLATINE®.....	58
FIGURE 19 : FORMULE DEVELOPEE DE LA MITOMYCINE C.	59

FIGURE 20 : FORMULE DEVELOPPEE DE LA BLEOMYCINE®.	60
FIGURE 21 : FORMULE DEVELOPPEE DU 5-FLUOROURACIL.	61
FIGURE 22 : FORMULE DEVELOPPEE DU DOCETAXEL.	62
FIGURE 23 : FORMULE DEVELOPPEE DU PAXLITAXEL.	63
FIGURE 24 : FORMULE DEVELOPPEE DE L'ETOPOSIDE.	64
FIGURE 25 : FORMULE DEVELOPPEE DU METHOTREXATE.	65
FIGURE 26: FORMULE DEVELOPPEE DE LA GEMCITABINE.	66
FIGURE 27 : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES D'ENDOXAN®	94
FIGURE 28: SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES D'HOLOXAN®	95
FIGURE 29: SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE CISPLATINE®	96
FIGURE 30 : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE CARBOPLATINE®	97
FIGURE 31 : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES D'OXALIPLATINE®	98
FIGURE 32: SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE DETICENE®	99
FIGURE 33 : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES D'AMETYCINE®	100
FIGURE 34 : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE DOXORUBICINE®	101
FIGURE 35 : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE BLEOMYCINE BELLON®	102
FIGURE 36: SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE 5 FLUOROURACILE®	103
FIGURE 37: SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES D'ETOPOSIDE®	104
FIGURE 38 : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE TAXOTERE®	106
FIGURE 39 : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE STABILITÉ DES SOLUTIONS DILUÉES DE PACLITAXEL®	108

Liste des abréviations

AL: à l'abri de la lumière
BPF: bonne pratique de fabrication
BPP: bonne pratique de préparation
C: degré Celsius
CAC: centre anti-cancer
DCI: dénomination commune internationale
EPPI : eau pour préparation injectable
G : solution de glucose
HPLV : hottes à flux d'air laminaire
H: heure
ICC: indice de contact cytotoxique
INSP : l'institut national de la santé publique
J: jour
Lum: exposé à la lumière
NA: non applicable
Na Cl: solution de chlorure de sodium
OMS: organisation mondiale de santé
ORL: oto-rhino-laryngologie
PCH: pharmacie centrale des hôpitaux
RCP: résumé de caractéristiques du produit
PE: polyéthylène
PP: polypropylène
PSM: poste de sécurité microbiologique
PVC: polychlorure de vinyle
POF: polyoléfine
T: température
TAMB: température ambiante
URCC : unité de reconstitution centralisée
ZAZ: zone à atmosphère contrôlée

1 Introduction et Problématique :

L'Algérie enregistre annuellement près de 50.000 nouveaux cas de cancer tous types confondus, selon les données du registre national des cancers relevant de l'institut national de la santé publique (INSP).

Le traitement des cancers fait appel notamment, à la chirurgie, à la radiothérapie et à la prise en charge médicamenteuse : hormonothérapie, thérapie ciblée et chimiothérapie.

La chimiothérapie anticancéreuse remonte à 1942 avec l'utilisation d'une moutarde azotée pour le traitement d'un patient atteint d'un lymphosarcome, aujourd'hui, il existe une centaine de produits appelés cytotoxiques, cytostatiques, chimiothérapies anticancéreuses ou antinéoplasiques, utilisés dans le traitement du cancer. La reconstitution, la préparation et l'administration des chimiothérapies étaient réalisées dans les services sans protection spécifique jusqu'à la fin des années 70.

Depuis, plusieurs études ont montré que la manipulation des cytotoxiques, notamment injectables, était un processus à haut risque toxique et iatrogénique qui constitue 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 au 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 anticancéreuses à l'hôpital.

En 1976, des études ont montré que les opérations de dissolution, de dilution et de mélange des médicaments destinés à la voie parentérale, effectuées dans les services de soins, sont l'une des principales causes d'erreurs médicamenteuses et des recommandations ont été faites pour réaliser ces opérations au niveau de la pharmacie de l'hôpital.

Aussi en 1979 des données expérimentales d'une exposition professionnelle potentielle des infirmières, ont montré que les drogues utilisées, peuvent avoir des effets nocifs sur le personnel soignant, dus à leur toxicité (irritation de la peau, des yeux, des muqueuses, nausées et des vomissements) comme elles peuvent provoquer des maladies chroniques à cause de leur effet mutagène, tératogène et cancérigène.

Par ailleurs, en 1999 un rapport américain intitulé «To err is human» a estimé, le nombre annuel de décès évitables, liés à l'emploi des médicaments, aux Etats-Unis à plus de 100.000. Les coûts des événements indésirables prévisibles sont estimés pour les USA entre 17 et 29 milliards de dollars US et les erreurs en rapport avec les médicaments avec la chirurgie

représentent le groupe le plus important d'erreurs, environ 20%.

Actuellement, plusieurs instances internationales officielles (Joint Commission on Accreditation of health Organisation « JCAHO ») et (American Society Of health system pharmacists « ASHP ») ont émis des recommandations pour la sécurisation des procédés de préparation des médicaments injectables utilisés dans les services de soins hospitaliers, notamment les cytotoxiques.

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. Ce re-engineering 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.

Par ailleurs, en juillet 2008, une importante enquête baptisée *Concord* élaborée par la revue *the Lancet oncology*, sur les taux de survie à 5ans des patients atteints de cancer notamment : du sein, du poumon, du colon, du rectum et de la prostate ; menée par Michel P. Coleman du *London school of hygiene and tropical medicine*, a porté sur 1.9 million de personnes de 31 pays ; a révélé que les taux de survie à 5ans les plus bas, sont retrouvés en Algérie. L'auteur de cette enquête soutient que l'accès universel au système de soins répondant à des normes de qualité favorise des taux de survie élevés au cancer.

La problématique ici mise en évidence nous a conduits à nous intéresser à la gestion de la stabilité des médicaments cytotoxiques en milieu hospitalier. En effet, la réalisation d'une préparation d'un médicament cytotoxique nécessite de disposer des données de stabilité, permettant de garantir la qualité du médicament préparé. La stabilité des préparations pharmaceutiques est un élément crucial pour leur bon usage. La sécurité et l'efficacité d'un traitement peut être altéré par des problèmes de stabilité.

Notre travail s'est déroulé à la clinique Amin Zighout du CHU Beni Messous à Alger et s'articule autour de trois axes :

Décrire le contexte et le processus clinique cytotoxique suivi;

Analyser la gamme des médicaments prescrits à la clinique ;

Contribuer à l'élaboration de thésaurus des stabilités de la clinique

2 Objectifs :

Les données de stabilité d'un médicament en particulier les anticancéreux sont des informations indispensables dans la pratique quotidienne du pharmacien hospitalier, le pharmacien doit vérifier que la préparation réalisée reste stable et garde donc toute ses propriétés tout au long de sa conservation et ce jusqu'à l'administration afin de garantir l'efficacité et la sécurité de la dose préparée pour le patient.

L'objectif principal de notre travail est de contribuer à l'élaboration d'une base de données de stabilité permettant de gérer au maximum le quotidien de l'activité des différentes unités de préparation et des établissements de santé.

3 Travaux antérieurs:

3.1 Risques liés à la manipulation des cytotoxiques à l'hôpital:

3.1.1 Risques encourus par le personnel, un enjeu de santé publique:

Les médicaments anticancéreux sont susceptibles de présenter des risques potentiels pour les personnes appelées à les manipuler sans précautions particulières. Le contact avec des médicaments anticancéreux peut être à l'origine de problèmes de nature différente grave et/ou irréversible. (KINOO, 1995) ;(VIGNERON ,1996). Les voies d'exposition sont respiratoires (aérosols), cutanée (piqûres, éclaboussures), oculaire (projection); la voie digestive (ingestion) étant exceptionnelle. Lors de la manipulation d'ampoules, le risque de formation d'un aérosol est grand. L'absorption d'une partie des produits par l'intermédiaire d'une production d'aérosols et/ou passage transcutané est possible. Il y a une relation étroite entre les mauvaises conditions de manipulation, les fortes expositions et les résultats observés. De ce fait, Il est indispensable de préconiser la mise en œuvre de précautions élémentaires lors de chaque étape de manipulation et d'administration des médicaments anticancéreux. L'importance du risque ne doit être ni mésestimée, ni surévaluée. Une synthèse a été réalisée par (MARZIN, 2000).En résumé, les toxicités sont de type :

- immédiat (jours, semaines); ces manifestations aiguës sont essentiellement représentées par les risques cutanéomuqueux,

- retardé (mois, années) ; les effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes sont potentiels. Cependant, cette toxicité retardée est extrêmement difficile à évaluer, aucune démonstration n'ayant été concluante. (SESSINK, 1994), (BAKER et col, 1996), (CONNOR, 1999), KINOO(1995), (BOULEY, 2002)

3.1.2 Sécurité du patient : un autre enjeu majeur de santé publique :

La mise en place d'une démarche de qualité liée à la préparation des médicaments anticancéreux à l'hôpital doit également garantir une sécurité maximale au patient. Les risques portent à la fois sur les différentes étapes de la fabrication du médicament anticancéreux et sur le circuit de cette préparation à l'hôpital. Ces risques sont d'autant plus graves que ces médicaments présentent une faible marge thérapeutique et que les patients sont plus souvent immunodéprimés. Les objectifs prioritaires pour le patient sont à la fois l'amélioration de la qualité de la préparation injectable avec diminution des risques de contamination microbienne et /ou particulière et/ou de pyrogènes et une sécurisation du circuit des anticancéreux, de la pres-

cription à l'administration.(BOULEY,2002)

3.1.2.1 Risque d'erreur médicamenteuse:

Plusieurs études font état des risques iatrogènes liés à la préparation des médicaments anticancéreux à l'hôpital. Une étude française a enregistré 115 prescriptions comportant une ou plusieurs erreurs sur un total de 5000 ordonnances (AUGRY, 1998). Elle a mis en évidence l'utilité d'une validation pharmaceutique de l'ordonnance afin d'optimiser la prescription et d'éviter l'administration d'un mauvais médicament ou d'une dose erronée. En utilisant la classification de LESAR et coll. (1990), Cet auteur a décrit :

- 9,7 % d'erreurs graves ou potentiellement fatales,
- 22,1 % potentiellement sérieuses,
- 22 % notables,
- 46,2 % avec des conséquences limitées pour le malade.

Par ailleurs, une étude américaine met en évidence un taux global de non-conformité de 9% dont 2% d'erreurs graves (conséquences cliniques potentielles).Ces dernières concernent la dose du médicament (69% et 37% des anomalies avec des seuils respectifs de 5 à 10% de la dose) (FLYNN, 1997). Le calcul de la dose et la préparation de la dose adéquate sont des étapes cruciales. Une étude espagnole, portant sur 4734 préparations de cytotoxiques montre un taux global d'erreurs de 1,99% dont 47% concernent l'étiquetage (ESCOMS, 1996).

3.1.2.2 Causes d'erreurs médicamenteuses :

Dans sa revue de la littérature, SCHMITT (1999), a relevé plusieurs causes d'erreurs de médication. Ce sont :

- les causes d'erreurs communes aux différents acteurs :

- Erreurs de calcul de la posologie et des doses (ex. : erreurs de virgule) ;
- Modalités de communication des prescriptions (ex. : retranscriptions) ;
- Méconnaissance du malade et de ses allergies ;
- Connaissance insuffisante du médicament ;
- Charges de travail ;
- Ergonomie de l'environnement de travail.

-les causes d'erreurs liées à la pratique médicale :

- Relatives aux circonstances de la prescription (ex. : prescriptions verbales, complexité de la prescription, prescripteurs multiples) ;
- Concernant la rédaction de l'ordonnance ;
- Concernant le médicament (ex. : abréviations) ;
- Concernant la décision thérapeutique.

- les causes d'erreurs liées à la pratique pharmaceutique :

- Relatives à l'organisation du circuit du médicament ;
- Concernant la relation avec les prescripteurs ;
- Concernant la sélection et la délivrance du médicament ;
- Concernant la préparation du médicament ;

- les causes d'erreurs liées à la pratique infirmière :

- Confusion entre malades ;
- Confusion entre médicaments ;
- Préparation des médicaments ;
- Erreurs de voie d'administration ;
- Erreurs de modalités d'administration ;

- les causes d'erreurs dues à l'industrie pharmaceutique :

- Désignation des spécialités ;
- Etiquetage des spécialités ;
- Conditionnement des spécialités ;
- Confusions entraînées par les codes de couleurs;

FLYNN et coll. (1997) ont étudié la fiabilité des préparations de solutions I.V dans cinq hôpitaux américains. Les erreurs ont été classées en huit groupes :

Médicament non autorisé ;

Dose erronée ;

- 1 Volume inexact de diluant ;
- 2 Nature inexacte du diluant ;
- 3 Omission, mauvaise forme de délivrance ;
- 4 Mauvaise procédure de reconstitution;
- 5 Mauvaise technique de reconstitution.;
- 6 Un taux de 9 % a été constaté sur 1679 doses;

C'est ainsi que la notion de sécurisation prend son fondement.

3.2 La centralisation de la préparation des médicaments anticancéreux :

3.2.1 Comparaison entre système centralisé et décentralisé :

Le système de préparation décentralisée des médicaments anticancéreux, qui s'effectue dans les unités de soins sans contrôle de la pharmacie pose les problèmes suivants (DAVIS, 1993) :

- Protection du personnel,
- Protection du produit,
- Quantités importantes de déchets,
- Nombre élevé de lieux de stockage,
- Absence d'archivage du processus de fabrication,
- Pas de traçabilité de rappel ni d'ordonnancier,
- Potentialité de préparation par un personnel non entraîné,
- Rotation importante du personnel induisant un accroissement des besoins en formation,
- Diminution du temps passé pour les soins au malade,
- Assurance de stérilité et de stabilité réduite,

- Activité pharmaceutique réalisée par un personnel n'appartenant pas à la Pharmacie,
- Responsabilité de management et niveaux de contrôle mal définis.

De ce fait, les recommandations internationales incitent les établissements d'hospitalisation publics et privés notamment les sites de référence comme pour les sites orientés vers la cancérologie que la Pharmacie assure la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux.

Cette organisation offre de nombreux avantages :

- La protection des opérateurs durant la préparation, des infirmières pendant l'administration du malade,
- La dispensation de qualité d'un médicament prêt à l'emploi,
- Le respect de l'environnement (réduction du volume des déchets et de leur nombre de lieux de stockage),
- Le maintien de la qualité pharmaceutique (analytique et microbiologique),

Une réduction des coûts, CABELGUENNE et coll. (1999) ont montré, en utilisant 158 critères différents que, d'un point de vue quantitatif, le coût des médicaments stockés dans les dotations de Service était diminué de 80 %. Et d'un point de vue qualitatif, l'intervention pharmaceutique augmentait, de manière statistiquement significative, à la fois la qualité des soins et la protection des manipulateurs.

3.2.2 Organisation en système centralisé :

L'organisation en système centralisé de la préparation des cytotoxiques est conditionnée notamment, par un cahier des charges extrêmement précis, une localisation géographique optimale et un aménagement de la salle de préparation conforme aux normes BPF, PIC/S. L'informatisation du processus clinique est le moyen le plus efficace pour sa sécurisation.

3.2.2.1 Cahier des charges de l'unité de préparation centralisée :

Le cahier des charges établi par l'équipe utilisatrice doit préciser l'équipement choisi, les performances attendues pour atteindre le triple objectif du projet :

- protection du personnel,
- qualité de la préparation injectable,

- protection de l'environnement,

Pour ce faire, outre le cahier des charges précisant toutes les données liées à l'équipement, il faut prendre en compte : les conditions d'implantation de l'équipement, les conditions de protection du personnel qui réceptionne les spécialités anticancéreuses, les conditions de protection du personnel qui assure le transfert des produits finis jusqu'aux patients et l'élimination des déchets. Dès qu'il est décidé de réaliser une telle unité, il faut créer la trilogie nécessaire pour réceptionner, contrôler et préparer.

Différents acteurs sont sollicités :

- **les services techniques de l'hôpital**, pour la réalisation, modification de la salle, peinture, gaines d'évacuation de l'éventuel agent stérilisant, implantations de lavabo, bacs de nettoyage, arrivées d'air comprimé propre et sec, prises électriques, passages de câbles informatiques, luminaires (puissance et compatibilité avec la zone d'implantation), qualité des matériaux et implantation du matériel en vue d'obtenir un niveau sonore acceptable compte tenu du fonctionnement des équipements, etc...

- **l'ingénieur biomédical**, pour les aspects techniques des équipements : qualification des systèmes de ventilation, certificats de conformité pour les filtres, fiches techniques, schémas de câblages électriques, garantie, service après-vente etc...

- **l'équipe pharmaceutique**, pour l'expression de ses besoins en fonction de la conception du travail à réaliser, des contrôles qualité : microbiologie, particules..., de la formation du personnel, de la stérilisation, des performances attendues de préparation, etc...

C'est cette équipe pluridisciplinaire qui rédige le cahier des charges, donne au fournisseur tous les renseignements qui lui seront nécessaires et précise l'ensemble des contrôles qui devront être faits. (SAINT-MARTIN, 2006)

3.2.2.2 Localisation géographique :

L'implantation géographique de la pièce destinée à la préparation des médicaments anticancéreux devra prendre en compte plusieurs éléments:

- Proximité de l'approvisionnement des matières premières : dispositifs médicaux (poches, flacons, matériel stérile), médicaments,
- Facilité de transfert vers les services de soins venant chercher les préparations prêtes à l'emploi,

- Proximité des services prescripteurs,
- Facilité d'accès pour le personnel d'entretien des surfaces,
- Facilité d'accès à la pièce pour les visites d'entretien du matériel (HFLV, isolateur). (ARNAUD, 2006)

3.2.2.3 Informatisation du circuit des médicaments anticancéreux :

L'utilisation de logiciels en vue de prescrire puis d'aider à la dispensation et à la préparation des anticancéreux s'impose depuis quelque années en vue d'accroître la sécurité de ces trois phases essentielles. Les caractéristiques qui permettraient, à l'aide d'un logiciel, d'optimiser ces trois fonctions sont :

1- Prescription :

Elle comprend deux étapes :

- La prescription initiale de l'ensemble du traitement médicamenteux à préparer ou à dispenser par la pharmacie et les conditions d'administration,
- La validation, cure par cure ou jour par jour, du traitement en cours,

Un logiciel de prescription adapté aux chimiothérapies anticancéreuses devrait répondre à la double qualité de s'adapter aux subtilités de l'art du thérapeute tout en respectant les règles exigées par une bonne sécurité thérapeutique, importante compte tenu du coefficient thérapeutique si étroit de ces médicaments. La fonction de prescription ne doit pas s'en tenir aux seuls médicaments de chimiothérapie, mais contenir les médicaments dits de « support » ou de « soutien », ainsi que les conditions ou recommandations à prendre en compte par l'infirmière lors de l'administration. Dans tous les cas, le médecin devra saisir l'identité du patient, indiquer sa taille à la première prescription et qui pourra être considérée comme un

élément invariable ainsi que son poids qui sera, lui, susceptible d'être modifié au fur et à mesure des traitements. Le code « lésion » est également à saisir lors de la première prescription. Deux modes de prescription devraient être possibles : la prescription par protocole et la prescription « libre ».

La prescription par protocole, choisi dans un « thésaurus informatique » validé par médecin et pharmacien, avec les éléments de la littérature à l'appui. Il reprend les médicaments du protocole, leur posologie, leurs modes de dilution, l'ordre et la durée d'administration.

2- Validation:

Quel que soit le mode de prescription, un protocole s'inscrit dans la durée. Certains se déroulent sur une durée courte, mais avec une périodicité s'étalant sur plusieurs semaines ou mois d'autres vont se dérouler sur plusieurs jours consécutifs, voire semaines. Les prescriptions devront pouvoir être validées pour une journée ou pour plusieurs. Un « feu vert » ou « OK chimio » du prescripteur s'avère nécessaire avant préparation et, surtout, administration.

3- Dispensation :

Un protocole, une fois rédigé et enregistré, entraîne une dispensation « automatique ». Une exception : le dépassement des doses cumulées. Ceci survient dans le cas de traitements antérieurs comportant un ou plusieurs médicaments du nouveau protocole, soit dans la reprise d'un traitement efficace après une interruption de quelques mois. Il est souhaitable que le logiciel « bloque » une prescription lorsqu'une dose cumulée est dépassée et que le déblocage se fasse en accord avec le pharmacien, gardant la trace de son intervention et ses raisons. Le logiciel de dispensation devrait permettre d'accéder à un historique des traitements des patients.

4. Préparation :

L'organisation de la préparation est très variable avec une organisation qui peut différer selon qu'il s'agisse d'une préparation dans un hôpital peu spécialisé jusqu'à une unité centralisée en préparant plusieurs centaines. Le logiciel édite la prescription et une fiche de fabrication.

Sur la prescription figurent :

- L'identité du prescripteur;
- La date de prescription;
- Le nom du protocole;
- L'identification en clair du patient (nom, prénom, sexe, date de naissance, n° d'identification permanent);
- L'unité fonctionnelle;
- Le jour d'administration;
- Les spécificités de la posologie (par m², kg, dose fixe);
- Le dispositif et la voie d'administration;

- La taille, poids et surface corporelle du patient;
- Les éléments cliniques ou biologiques, déterminés par le protocole ou dépendant du médicament, certifiés avoir été pris en compte lors de la prescription;
- La dose prescrite;

Un logiciel permet aussi :

- La rédaction de la feuille de préparation avec le calcul des volumes à mettre en jeux;
- La rédaction de la feuille d'administration;
- La rédaction de l'étiquette;
- La tenue de la comptabilité matière;
- La tenue de l'ordonnancier;
- Le calcul de la dose à préparer;

5. Rédaction de la feuille de préparation :

Elle va reprendre, pour un patient :

- Le nom, prénom, sexe et date de naissance du patient;
- L'unité fonctionnelle où il est hospitalisé;
- Le nom du médicament et son dosage;
- Le solvant de la reconstitution, et son volume pour les poudres et lyophilisat;
- Le nombre de flacons nécessaires et le volume de solvant;
- La dose à préparer et le volume à prélever;
- La nature et le volume de la solution de dilution;
- Les conditions de conservation;
- Le n° de lot et sa date de péremption;
- Eventuellement le n° d'ordonnancier et le nom du préparateur concerné;

Une même feuille pourra contenir les différents médicaments du protocole. Le calcul des volumes à mettre en jeux, est déduit de la dose à préparer et de la concentration du médi-

cament reconstitué. Certains travaillent en mg, d'autres en ml ce qui paraît plus aisé.

6. Rédaction de la feuille d'administration :

Elle reprendra les éléments contenus dans le protocole en ce qui concerne le mode et la durée d'administration ainsi que les éléments inclus dans le protocole ou réservés au patient.

7. Rédaction de l'étiquette :

L'étiquette de la préparation, éditée par le logiciel, comprendra le n° de préparation, l'identité du patient, l'unité fonctionnelle, le nom du médicament, la dose préparée, la date, la température de stockage, la péremption, etc. Il peut s'avérer utile que l'étiquette comporte un code à barre pour améliorer la traçabilité de la préparation lors de l'administration et de son élimination en tant que déchet. Certains modes d'organisation d'unité de reconstitution utilisent l'étiquette comme moyen de communication entre le logiciel et les préparateurs. Dans ce cas, l'étiquette comportera, en plus, le volume du médicament reconstitué à prélever et la nature du contenant (seringue d'eau p.p.i de 60 ml, poche de solution de glucose à 5 % de 100 ml, etc.).

8. Tenue de la comptabilité matière :

Une fonction doit être à même de saisir, à une date donnée, la quantité de produit, son dosage, Son n° de lot et sa péremption. Une base de stock est ainsi créée. Elle va être diminuée du nombre de flacons reconstitués et utilisés. A chaque moment de la journée, il faut être à même de pouvoir faire une comparaison entre l'état de stocks et l'inventaire réel. Un logiciel performant doit être capable de gérer deux n° de lot différents si nécessaire.

9. Tenue de l'ordonnancier

Il reprend les données de la fiche de fabrication : identité patient, nom du produit etc. Il y sera enregistré le n° de lot du médicament, la péremption de la préparation, l'identité du préparateur. Ceci pourra être complété par les résultats de la dose pesée ou mesurée.

10. Administration :

Le logiciel permettra l'édition d'un plan d'administration infirmier ou feuille d'administration qui est éditée, soit à partir de la pharmacie et expédiée avec les préparations, soit à partir du service de soins. Ce document reprendra les éléments contenus dans le protocole en ce qui concerne le mode d'administration des chimiothérapies et traitements adjuvants (ordre

de l'administration, durée, hydratation ainsi que les éléments inclus dans le protocole ou réservés au patient (surveillance de la cure).

Une fonction, accessible à partir du service de soins, permettra d'identifier l'infirmier et de rendre compte de l'administration. Ceci sera très utile quand la totalité du médicament n'a pu être administré pour des raisons diverses et mettre ainsi à jour la dose cumulée du médicament réellement reçue par le malade. Une zone « libre » pourra renfermer un commentaire sur les incidents observés. Pour une traçabilité optimale, le code à barre de l'étiquette de la préparation sera utile, surtout si l'infirmière et le patient sont également identifiables par un code à barre.

Tous les éléments décrits seront appréciés au regard de :

- La simplicité de création d'un dossier du patient et la saisie des prescriptions.
- La possibilité de dupliquer une prescription antérieure.
- Le temps nécessaire pour créer un dossier patient, pour établir une prescription.
- Le mode de classification du thésaurus des protocoles.
- Le mode de validation de la cure.
- Et les sécurités quant à l'accès au logiciel. (BRUNELLE, 2006):

3.2.2.4 Technologies :

Plusieurs niveaux d'équipement correspondent aux pratiques qui se rencontrent.

1-Zone à atmosphère contrôlée :

Elle doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Isolée, calme, climatisée et ventilée, à empoussièrement maîtrisé et contrôlé en conformité avec BPF et les normes ISO ;
- Fenêtres pouvant être fermées de façon étanche pendant la préparation ;
- A l'abri des courants d'air ;
- Facile à entretenir, nettoyée et désinfectée selon les protocoles validés ;
- Posséder une surface de préparation lisse, non absorbante et lavable ;
- Pourvue d'un réfrigérateur et de rangements adaptés au stockage des médica-

ments ;

- Contenir le matériel et les produits nécessaires à la préparation et à la sécurité du personnel ;
- Interdiction de fumer, boire ou manger ; pas d'application de cosmétiques ;
- Accès de la pièce à l'aide d'un sas, particulièrement pendant la phase de reconstitution, réservé aux seuls manipulateurs ;
- Application extérieure d'un logo spécifique pour identifier et réglementer l'accès ;

2. Zone équipée de hotte(s) à flux d'air laminaire :

Les hottes à flux d'air laminaire, ou postes de sécurité microbiologique (PSM), sont des enceintes à atmosphère contrôlée permettant de réaliser trois objectifs :

- Protection de toute contamination bactérienne des médicaments à préparer,
- Protection du manipulateur vis-à-vis de molécules potentiellement toxiques,
- Protection de l'environnement,

Pour la manipulation des anticancéreux, on utilise des hottes à flux d'air laminaire vertical (HFLV), préférentiellement de type II B, ou de type III avec extraction extérieure et permettant de créer une dépression devant l'opérateur, évitant ainsi tout risque de contamination. Les filtres à très haute efficacité (HEPA) arrêtent plus de 99,97 % des particules d'au moins 0,3 µm. L'air est puisé de façon laminaire, c'est-à-dire qu'il se déplace à une vitesse uniforme (0,3-0,6 m/s). Les procédures de manipulation, de nettoyage doivent être rigoureuses et respectées, d'où la nécessité de formation des opérateurs. Il faut une tenue vestimentaire appropriée et un comportement gestuel adapté.

3- Zone équipée d'isolateur :

Un isolateur est une barrière physique étanche dont l'intérêt principal est d'isoler de façon rigoureuse un milieu par rapport à un autre. L'isolateur présente deux caractéristiques essentielles :

- Le confinement (étanchéité), classe 2/3 selon la norme ISO 10648-2 (3) et le maintien permanent du confinement par l'utilisation de systèmes de transfert étanche soit pour introduire des produits dans les enceintes soit pour sortir les préparations et les déchets.

- La stérilité : les isolateurs sont stérilisés par vaporisation d'un gaz stérilisant.

- L'isolateur est un moyen de créer un environnement à atmosphère contrôlée :
- Pour la protection du personnel dans le cas de la manipulation d'un produit toxique ;
- Pour la protection du produit ;
- pour éviter une contamination, avec un niveau de fiabilité supérieur aux possibilités conventionnelles;

Les isolateurs sont dotés de moyens qui permettent des manipulations et des transferts sans rupture de la continuité du principe d'isolement. L'isolateur fait partie des enceintes à empoussièrément contrôlé (zone de confinement) et doit répondre aux normes de la classe A des BPF (ISO 5).

Les fonctions de l'isolateur reposent sur deux principes essentiels : le confinement (enceinte étanche) et le transfert (par l'intermédiaire de doubles portes avec le maintien de l'état stérile). Il est constitué principalement d'une ou de plusieurs enceintes (principale et satellites) et de plusieurs systèmes de transfert avec l'extérieur, soit pour introduire des produits dans les enceintes, soit pour les manipuler, soit pour les extraire. L'isolateur est raccordé à un système d'extraction et d'évacuation de l'air vers l'extérieur. La structure peut être rigide et métallique pour les grands volumes, ou souple et déformable (réalisée en PVC) pour les petits volumes, ce qui facilite les manipulations.

L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome destiné à renouveler et à préserver la qualité de l'air, pourvu en amont et en aval d'un filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA). Le filtre aval a pour but, si le volume clos vient en dépression, d'éviter toute remontée d'air non stérile. Si l'objectif est de protéger l'atmosphère interne vis-à-vis de l'extérieur, l'isolateur doit être ventilé en pression positive. Si une très haute protection du manipulateur doit être assurée ou dans le cas de la manipulation de produits pulvérulents, l'isolateur doit être en pression négative. L'ensemble des moteurs et dispositifs mécaniques est placé à l'extérieur du volume protégé. Leur accès, pour les réglages, les nettoyages et la maintenance, doit être facile, sans rupture d'étanchéité. Les stérilisations successives ne les dégradent pas (ARNAUD, 1995).

3.2.2.5- Qualification :

La qualification des installations est une démarche rationnelle nécessaire à la qualité et à

la sécurité des préparations. Des éléments de preuve doivent permettre de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement. Elle débute dès la conception.

Chaque étape de qualification sera déterminée par un protocole, la réalisation de fiches tests prêtes à remplir, et de critères de conformité ou non-conformité. Elle fera l'objet d'un rapport de qualification à chaque étape et permettra la rédaction des « brouillons » de procédures évoluant au cours de la qualification. Chaque étape est indépendante et doit faire l'objet d'un rapport. Les étapes de validation se répartissent de la façon suivante :

- Ecriture du plan directeur de validation ou "Validation Master Plan".
- Définition du planning de validation.
- Qualification de conception (QC) ou "Design qualification".
- Qualification d'installation (QI) ou "Installation qualification".
- Qualification opérationnelle (QO) ou "Operational qualification".
- Qualification de performance (QP) ou "Performance qualification".
- Maintenance continue et monitoring ou "Ongoing maintenance and monitoring".

(GARD, 2006)

3.2.2.6- Maintenance :

La maintenance est, en premier lieu, l'ensemble des opérations quotidiennes ou périodiques qui permettent d'optimiser la longévité d'un équipement. Dans le cas d'un isolateur ou d'un ensemble d'isolateurs qui doivent assurer une barrière absolue entre l'environnement et un volume confiné, c'est aussi un ensemble de contrôles, de fréquence variable, qui permettent de s'assurer de la permanence de l'intégrité et de l'efficacité du système.

On peut distinguer les opérations de maintenance préventive de premier niveau, interventions, et contrôles que l'opérateur doit répéter périodiquement en pratiquant l'entretien du matériel, les opérations de maintenance préventive de second niveau, contrôle et révision semestriels ou annuels du matériel, pratiqués sous contrat par le fabricant ou un prestataire compétent et les opérations de maintenance curative, réparations suite à un incident ou un dysfonctionnement. Toutes ces interventions ont pour but de maintenir le matériel en conformité avec les critères définis lors de la qualification (ARDOUIN, 2006).

3.2.2.7- Préparation :

-1 les procédures :

La préparation des anticancéreux est soumise à la mise en place de bonnes pratiques dont l'objectif est de parvenir à une assurance de résultat. Au sein d'un système qualité, les procédures définissent le savoir-faire organisationnel et technique. La naissance d'une procédure doit prendre en compte : sa place dans le système qualité et sa justification, la définition des fonctions et leurs acteurs, les références documentaires, les formulaires d'enregistrement permettant d'établir la preuve de la mise en œuvre, et enfin une formalisation adaptée.

La mise en place est abordée de façon progressive et structurée : réalisation de la « procédure des procédures » définition des priorités, établissement d'une liste actualisée et suivi de la traçabilité». La sollicitation des intervenants est nécessaire en équilibrant compétences et aspects participatif. L'exploitation d'une procédure est l'occasion d'une mise à niveau de l'activité. L'enregistrement a pour vocation de rester pertinent. La valeur et le niveau d'application des documents nécessitent d'être régulièrement évalués. Leur champ d'application découle de celui retenu pour le système qualité (LIMAT, 2006).

-2 méthodes de préparation :

La préparation des anticancéreux à l'hôpital a pour objectif de fournir un médicament adapté à chaque patient et prêt à l'emploi. Parmi les méthodes de préparation des produits stériles décrites à la Pharmacopée Européenne en vigueur, la méthode utilisable est la préparation aseptique. (BROSSARD, 2006)

Principe général :

La préparation aseptique des anticancéreux consiste à préparer un médicament stérile en maintenant la stérilité des matières premières stériles pendant les opérations de solubilisation et de répartition dans un contenant lui-même stérile.

Matières premières utilisées :

Elles peuvent être divisées en trois groupes :

LES ANTICANCEREUX :

Ce sont des spécialités pharmaceutiques répondant aux exigences des préparations injectables. Les formes galéniques sont des solutions ou des poudres à dissoudre dans un sol-

vant stérile. Les conditionnements sont principalement des flacons en verre ou en polypropylène (exemple Adriblastine®). Certains flacons en verre peuvent être recouverts d'un film plastique pour éviter la dispersion éventuelle de l'anticancéreux en cas de bris (exemple Oncotain®). Les flacons sont munis d'un bouchon trocable pour le prélèvement et operculés, le plus souvent par un système « flip-of » pour faciliter l'enlèvement de l'opercule. Quelques spécialités sont commercialisées sous forme d'ampoules bouteilles (exemple Cariolysine®).

Classification des agents anticancéreux :

La classification des agents anticancéreux se fait suivant leur mécanisme d'action sur le cycle cellulaire et leur appartenance à des familles chimiques. (FERRER, 2001.2002)

Médicaments altérant l'ADN :

- agents alkylants : chlométhine
- agents intercalants : daunorubicine (la plupart sont des antibiotiques)
- agents scindants : bléomycine
- inhibiteurs de la topoisomérase I et II : irinotécan, étoposide
- intermédiaires électrophiles : dérivés du platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)

Antimétabolites :

- 5-fluorouracil
- mercaptopurine
- Inhibiteurs enzymatiques :
 - de la thymidylate synthase : raltitrexed
 - de la ribonucléide diphosphate réductase : hydroxyurée
 - de la dihydrofolate réductase : méthotrexate

Cytokines :

- interféron alpha

Altération du fuseau mitotique :

- vinblastine, vincristine, vindésine, navelbine (alcaloïdes de la pervenche)
paclitaxe(taxanes)

LES SOLVANTS DE DILUTION :

Les solvants utilisés sont également des spécialités pharmaceutiques stériles.

Les deux solvants les plus utilisés sont les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % et de glucose à 5%. Ils sont conditionnés en poches souples en PVC ou sans PVC voir en ampoule ou flacon de verre.

LES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION :

Le contenant final doit permettre l'administration de l'anticancéreux.

Les petits volumes sont répartis dans des seringues stériles, transparentes ou opaques. Pour les plus grands volumes administrés en perfusion, les poches sont utilisées.

D'autres contenant sont utilisables en fonction des modalités d'administration : diffuseurs portables, poches des pompes programmables.

Répartition aseptique :

les opérations :

Selon le type de matières premières, les opérations de préparation seront soit un simple transfert d'une solution dans le dispositif d'administration, soit une dilution à l'aide d'un solvant, soit une dissolution d'une poudre stérile puis un transfert ou une dilution.

Conditionnement aseptique :

Afin de conserver la stérilité des matières premières les opérations de répartition se déroulent en système clos avec des dispositifs de prélèvements et de transfert stériles.

Le système clos est un élément essentiel en terme d'assurance de stérilité du produit fini.

Selon les BPPrH, une répartition réalisée en système clos avec du matériel et des matières premières stériles est classée dans un niveau de risque microbiologique faible.

Les méthodes

Actuellement les méthodes de répartition sont essentiellement manuelles. Elles sont réalisées par l'opérateur à l'aide de dispositifs de mesure de type seringues graduées par aspira-

tion et pression manuelles. Les seringues doivent être adaptées au volume à prélever.

3.2.2.8- Stabilité :

L'objectif en matière de stabilité physico-chimique est de pouvoir garantir la stabilité de chaque médicament injectable préparé dans son contenant final. La durée de stabilité de la préparation sera donc multiparamétrique et nécessitera une stratégie rigoureuse afin de garantir la conservation du produit préparé. La synthèse des données étant réalisée à partir d'articles internationaux, il faut être conscient que les spécialités évaluées peuvent être différentes de celle utilisées, certains contenants différents et dans ces cas, la donnée de stabilité non extrapolable.

Un deuxième écueil majeur est la durée de stabilité qui est fixée en fonction de la barre des 10 % de dégradation par rapport au pourcentage initial (t_{90}). Le choix des 10% couramment utilisé par les auteurs nord-américain reste discutable dans le cadre de nos préparations hospitalières comme l'a très bien argumenté (Méhta, 1993). Seule, la consultation de la publication originale peut permettre au pharmacien de définir la durée de stabilité en fonction du pourcentage plus raisonnable des 5% (t_{95}) de dégradation.

Enfin, il est nécessaire de réaliser une analyse critique des articles de stabilité notamment en s'assurant de la validité de la méthode analytique et de la recherche de produits de dégradation (anonyme 3). Une grille d'évaluation selon l'arbre décisionnel (figure 1) peut être proposée. La démarche logique vise à s'assurer de la présence de l'ensemble des critères, l'absence de données concernant un seul des critères doit faire stopper le processus débouchant sur la détermination d'une durée de stabilité. Dans ce dernier cas, la publication ne peut que donner des éléments d'orientation sur la stabilité physico-chimique en fonctions des critères étudiés présents comme des données générales telles que la photosensibilité, la résistance thermique, la solubilité ou encore l'incompatibilité avec un matériau donné.

Au total, la détermination des durées de stabilité est un problème complexe qu'il est nécessaire d'anticiper très précocement dans la démarche de centralisation afin de constituer une source fiable de données de stabilité. Les données ne doivent pas rester figées et se doivent d'être mise à jour en fonction de l'arrivée de nouveaux principes actifs ou nouveaux contenants ou plus généralement de nouvelles modalités d'administration (ARNAUD, 2006).

Si les ouvrages de synthèse apportent de bons éléments d'orientation, seule l'analyse critique des articles princeps pourra permettre au pharmacien de définir des durées de péremption adaptées aux conditions d'administration.

Ainsi pour définir une durée de stabilité le pharmacien doit disposer de l'ensemble des six paramètres cités. Il n'est pas envisageable de penser que le pharmacien en charge de la centralisation puisse effectuer l'ensemble des études de stabilité pour chaque préparation produite car il s'agirait de réaliser une multitude d'essais compte tenu de la complexité de la combinaison des critères. Dans ce contexte, l'analyse de la littérature semble une démarche satisfaisante.

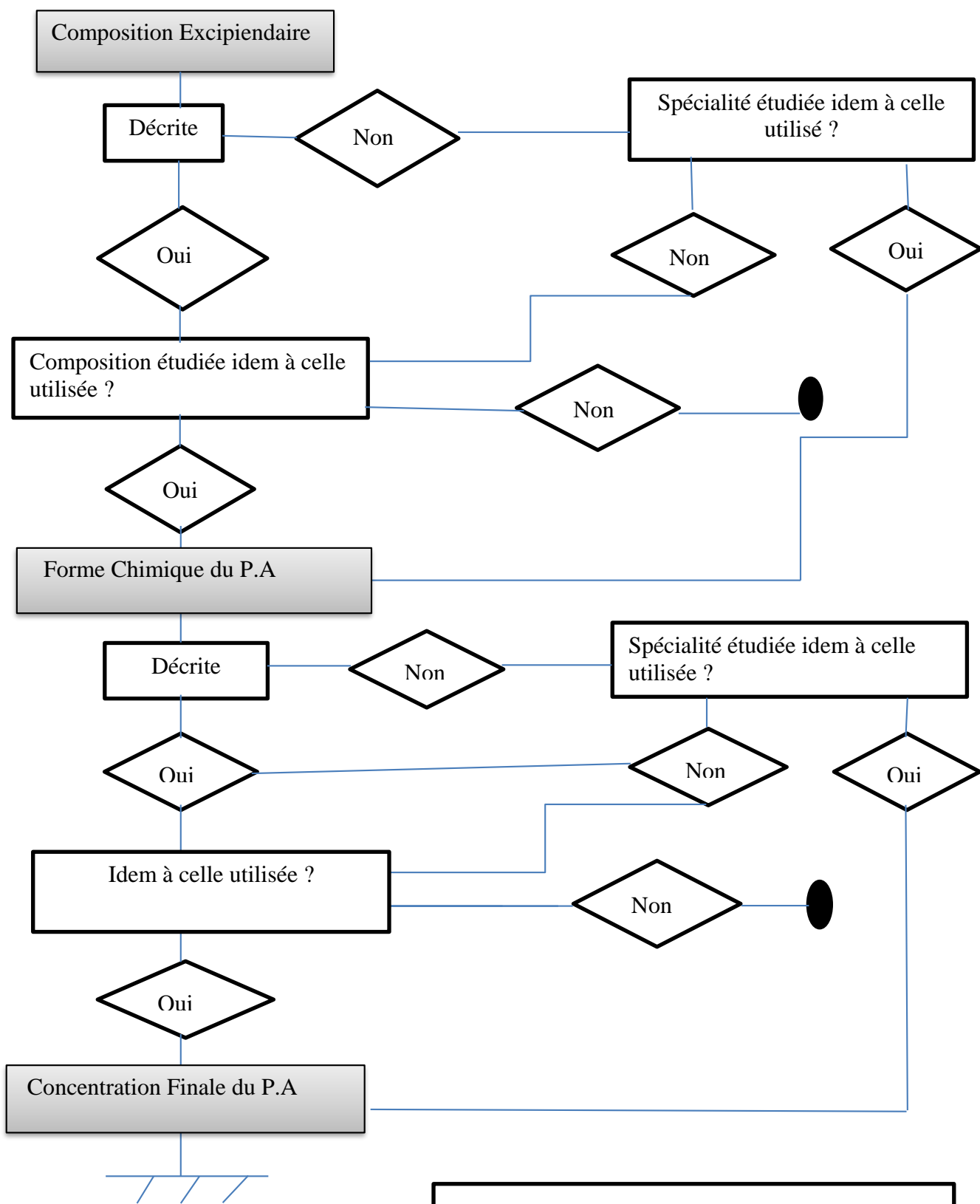


Figure 1 : Stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité – Logigramme

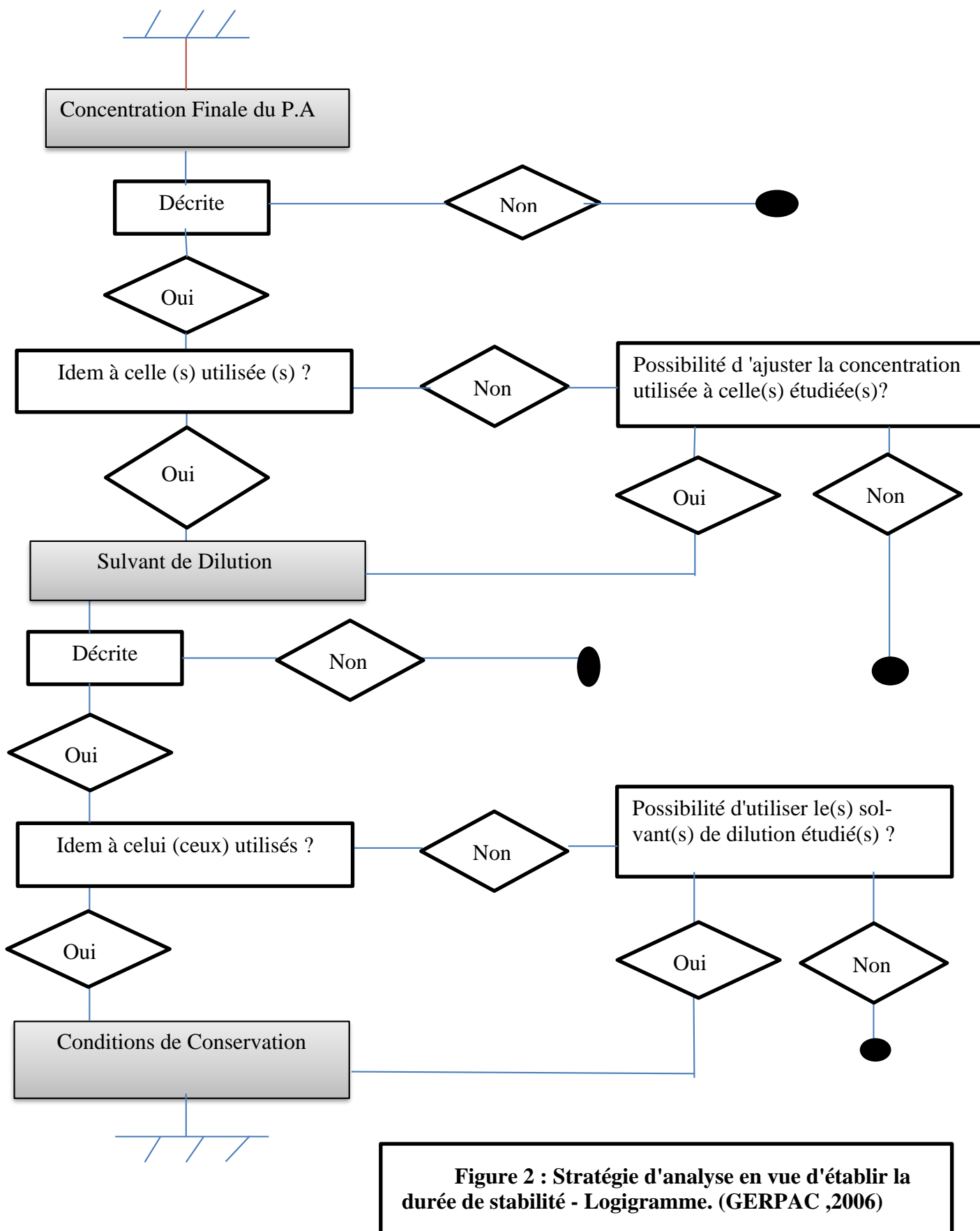


Figure 2 : Stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité - Logigramme. (GERPAC ,2006)

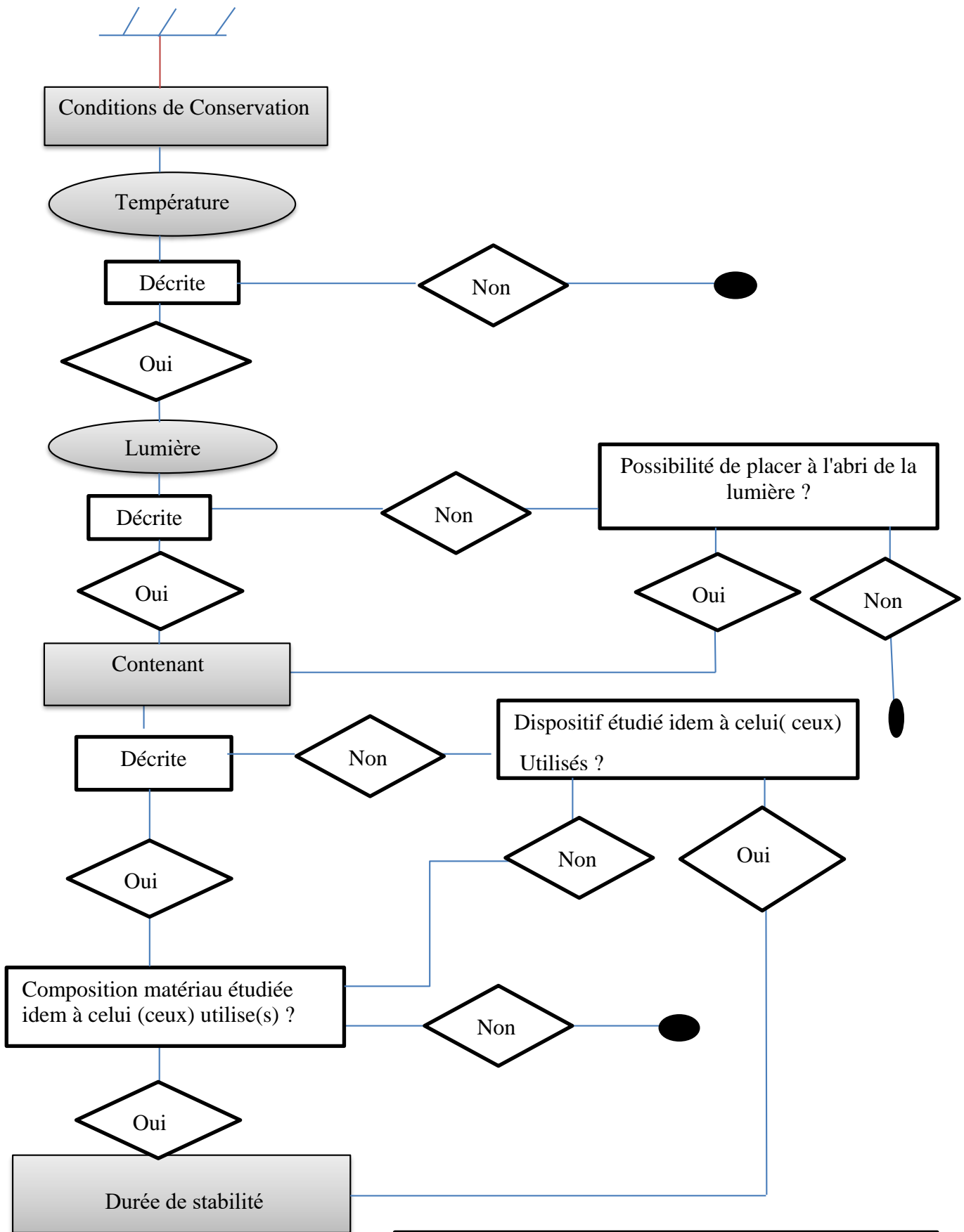


Figure 3 Stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité - Logigramme. (GERPAC ,2006)

La Validation de la conservation de flacons entamés :

Cette validation est nécessaire afin de prolonger la péremption tout en garantissant l'asepsie du produit. La date de péremption microbiologique n'est applicable que si la stabilité physico-chimique le permet. Il s'agit de vérifier la durée de stérilité des différents flacons entamés sous HFLA et PBS III pour s'assurer qu'ils peuvent être stockés hors des HFLA/PBS III sans se contaminer et fixer des dates de péremption microbiologique. Les résultats de validation de « la conservation des flacons entamés » dans les conditions opératoires de la pharmacie des Hôpitaux Universitaire de Genève ont permis à la pharmacie des HUG de décider : une autorisation de stockage des flacons entamés hors des HFLA/PSB III pour une durée maximale de deux semaines (si la stabilité physico-chimique le permet). (De Giorgi, 2005)

Tableau 1: Exemple de solutions mères entamées dont les dates de péremption microbiologique sont prolongées à la pharmacie des HUG.

MEDICAMENT	DCI	CONSERVATION DE LA SOLUTION MERE		
		FRGO	T° ABIANTE	ABRI LUX
ADRIABLASTINE	DOXORUBECIN	/	14 J	/
BLEOMYCINE			7J	/
CAELYX	DOXORUBICIN LIPOSOMALE	14J	/	OUI
CAMPTO	IRENOTECAN	/	14J	OUI
CISPLATINE	CISPLATINE	/	14J	OUI
CYTARABINE 2000MG	CYTARABINE 100MG /ML	/	14j	OUI
ELOXATINE	OXALIPLATINE	2J		OUI
ENDOXAN	CYCLOPHOSPHA- MIDE	14J	/	OUI
ETOPOPHOS	ETOPOPHOS PHOS- PHATE	7J	/	/
FOSCAVIR	FOSCARNET	/	14J	NON
FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	/	14J SI PAS DE PRECIPITATION	OUI
GEMZAR	GEMCITABINE	/	7J	OUI
HOLOXAN	IFOSFAMIDE	14J	/	OUI
METHO- TREXATE1000MG+5000 MG	METHO- TREXATE 100MG /ML	/	14J	OUI
NAVEBINE	VINOELBINE	14J	/	OUI
PARAPLATINE	CARBOPLATINE	/	14J	OUI
TAXOL	PACLITAXEL	/	14J	OUI
TAXOTERE	DOCETAXEL	/	7J	OUI
VELBE	VINBLASTINE	/	14J	OUI
UROMITEXAN	MESNA	/	14J	OUI
ZAVEDOS	IDARUBICINE	2J	/	/

3.2.2.9 Contrôle de qualité :

1- SUIVI MICROBIOLOGIQUE ET PARTICULAIRE :

La préparation centralisée à la pharmacie impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contaminations particulières et microbiennes conformément aux BPPrH, (2002). La garantie de la stérilité des médicaments préparés ne dépend pas uniquement des contrôles réalisés sur le produit fini, mais également de la mise en place d'un système de suivi de la qualité. Le suivi microbiologique et particulaire sera pris en compte dès les opérations de qualification de l'installation. De très nombreuses normes existent au niveau international exemple :

- Fédéral Standard Organisation 1992;
- Norme NF EN ISO 14644-1, Juillet 1999 ;
- Norme NF EN ISO 14644-2, Novembre 2000 ;

C'est une équipe pluridisciplinaire qui procède et réalise l'ensemble des contrôles qui doivent être faits. Différents acteurs sont sollicités :

- l'équipe pharmaceutique, pour l'expression de ses besoins en fonction de la conception du travail à réaliser, des contrôles qualité : microbiologie, particules..., de la formation du personnel, de la stérilisation, des performances attendues de préparation,...

- l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'hôpital de l'établissement,

- les services techniques de l'hôpital ou l'ingénieur biomédical, il peut aussi être fait appel à une société extérieure.

Les contrôles de la contamination particulaire et microbiologique doivent être réalisés au repos, après toute validation, intervention de maintenance, rupture d'étanchéité, et régulièrement « en routine » selon une fréquence à définir par l'utilisateur en fonction de ses installations de l'organisation de l'activité. (GARD, 2006).

2 - LIBERATION DU PRODUIT FINI :

La qualité des préparations d'anticancéreuse repose essentiellement sur le système d'assurance qualité mis en place. La libération pharmaceutique des préparations d'anticancéreux présente de nombreuses difficultés liées aux caractéristiques particulières de ce type de préparation :

- Préparations magistrales adaptées à chaque patient (une préparation = un lot)
- Délai très court entre préparation et administration,
- Toxicité des produits.

De ce fait, un dosage chimique de chaque anticancéreux préparé est très difficile à réaliser. La libération du produit fini repose alors sur une réconciliation et une analyse des documents et du médicament préparé dans le cadre d'une libération paramétrique.

a- Principes :

La libération paramétrique est un système de libération propre à assurer que le produit fabriqué est de la qualité requise, sur les bases des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des Bonnes Pratiques.

La libération repose sur la réconciliation des documents et de la préparation permettant de porter un jugement objectif sur la qualité de la préparation réalisée.

Cette analyse doit être réalisée par du personnel qualifié et indépendant de la fabrication

La libération finale est de la responsabilité du pharmacien.

Un suivi et une analyse des non-conformités doivent être réalisés.

b-Méthode :

Les principaux items à vérifier sont les suivants :

- Nom, prénom, date de naissance du patient ;
- Anticancéreux : nom, dose ;
- Solvant de dilution ;
- Volume final ;
- Présentation galénique : seringue, poche... ;
- Conditionnement ;
- Etiquetage ;
- Date limite d'utilisation ;

Une attention particulière doit être portée sur la vérification du calcul des doses ; l'erreur

de dose étant la principale cause de non-conformité.

Les documents à utiliser pour la libération peuvent varier selon les pratiques de chaque unité. Généralement les documents suivants sont couramment utilisés :

Documents liés à la préparation : ordonnance, fiche de fabrication, feuille de contrôle, Tickets de pesée.

Documents liés à plusieurs préparations : feuille de relevé des numéros de lots des matières premières, feuille de vérification du bon fonctionnement de l'installation (BROSSARD, 2006).

3.2.2.10 Personnel :

1 RESSOURCES HUMAINES :

Le personnel, dans une Unité de Reconstitution Centralisée (U.R.C.), est un des éléments clés de l'Assurance de la Qualité.

Sa qualification doit être en adéquation avec les tâches à réaliser et son nombre doit être suffisant pour répondre aux besoins spécifiques de cette activité.

Les différents types de personnels susceptibles d'exercer des activités en URC comprennent des pharmaciens, résidents en pharmacie, des préparateurs, des techniciens de laboratoire, des ouvriers spécialisés, des agents des services de soins, des infirmières, des agents des services hospitaliers.

Cette grande diversité nécessite une organisation rigoureuse de la gestion des ressources humaines avec une adéquation qualification / activité, et la rédaction de profils de postes et de fiches de postes.

La formation de base doit obligatoirement, du fait de la très grande spécificité de l'activité, être accompagnée d'une formation continue externe et interne. Les acquis professionnels des connaissances doivent de plus être évalués par le Pharmacien responsable de l'activité avant toute intégration d'un nouveau personnel(BROSSAR, 2006).

2 formation :

L'activité de préparation des chimiothérapies en unité centralisée requiert une formation spécifique. Elle comporte tout d'abord une formation initiale se déroulant en deux phases : l'une théorique générale sur la thérapeutique anticancéreuse dans son ensemble et la centrali-

sation de la fabrication ; l'autre pratique associant un volet pharmaceutique (analyse de l'ordonnance, fiche de fabrication, étiquette, dossier patient) et un volet technique (apprentissage de la fabrication, formation aux différentes maintenances, gestion pharmaceutique).

Une formation continue est indispensable afin de maintenir un niveau de compétence constant. Dans le même but, une évaluation régulière du personnel doit être réalisée. Il est important également d'assurer la formation des personnels affectés à l'approvisionnement, à l'entretien de l'unité, à l'évacuation des déchets et aux transports des préparations (CANNONGE, 2006).

3 Suivi médical du personnel :

La protection et le suivi du personnel manipulant des produits à risque doivent être adaptés à la nature du risque encouru. En ce qui concerne plus particulièrement les produits anticancéreux, certains sont connus pour être carcinogènes chez certains patients. Le risque est vraisemblablement plus limité pour les opérateurs amenés à les manipuler (pharmaciens, médecins, préparateurs, infirmières,...). Toutefois, ce risque dépend essentiellement des quantités manipulées, la nature des produits et des moyens de protection mis en œuvre. D'autre part, dans la majorité des cas, les préparations réalisées sont stériles, le suivi du personnel devra également intégrer la protection de la stérilité du produit. (ARNAUD, 2006)

4 Travaux personnel :

4.1 Matériel et Méthode :

Notre travail s'est déroulé en deux grandes étapes : la première étape a été une phase de description et d'analyse du processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse. La deuxième étape a été consacrée à l'élaboration d'une base de données des durées de stabilité des cytotoxiques utilisés dans notre terrain de stage.

La démarche que nous avons suivie a été :

- De définir l'environnement de notre étude .
- De définir notre produit.
- D'analyser le processus clinique cytotoxiques dans le service d'oncologie médicale de « la clinique d'oncologie médicale Amine ZIROUT » relevant du CHU Beni Messous, Alger.

- De faire un inventaire des médicaments cytotoxiques prescrits et administrés aux malades.
- D'élaborer une base de données sur les durées de stabilité possibles en supposant que la stabilité microbiologique est assurée.

4.2 Méthode d'analyse des processus :

Un processus se définit comme un ensemble d'opérations faites avec des moyens déterminés et selon des règles établies, en vue de remplir un objectif. En d'autres termes, c'est l'ensemble des moyens et activités successives qui transforment des éléments entrants en éléments sortants.

L'analyse des caractéristiques d'un processus est une méthodologie qui doit prendre en compte de nombreux paramètres et intervenants :

- Le ou les clients ;
- Le ou les produits d'entrée ainsi que leurs exigences ;
- Le ou les produits de sortie ainsi que leurs exigences ;
- Le ou les fournisseurs ;
- Le déclencheur du processus ;
- Les personnes qui contribuent au déroulement du processus ;
- Les moyens mis en œuvre ;
- La décomposition du processus en sous processus ;
- Les indicateurs du processus.;

L'analyse du processus suppose de le décrire puis d'imaginer des propositions d'amélioration;

La première étape est une phase de description et d'analyse qui peut se faire selon diverses méthodes : analyse descriptive du processus, analyse logique, identification des problèmes, analyse économique ou analyse des risques.

La deuxième étape est l'élaboration, la mise en œuvre puis l'évaluation du plan d'amélioration. Il faut pour cela la segmenter en plusieurs phases (Leclet, 2007) :

- Faire l'état des lieux, c'est-à-dire décrire le processus existant ;
- Identifier les points forts et les points à améliorer ;
- Etablir les points critiques et les priorités ;
- Choisir les points à améliorer ;
- Choisir et mettre en œuvre des solutions ;
- Evaluer l'efficacité de la solution retenue ;
- La valider et l'entériner ;
- Diffuser la méthode.;

4.3 Méthodologie d'élaboration du thésaurus des stabilités des médicaments cytotoxiques :

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. Toute autre condition de préparation doit faire poser le problème de la stabilité microbiologique et nécessite une étude appropriée de validation de la stabilité microbiologique jusqu'à l'administration.

Pour tout pharmacien réalisant la préparation des anticancéreux en unité centralisée, il est nécessaire de disposer des données de stabilité afin de garantir la qualité des médicaments préparés.

La stabilité physico-chimique peut être définie comme le temps pendant lequel le médicament reconstitué conserve son intégrité sur les plans quantitatif et qualitatif. La dégradation chimique du principe actif résulte généralement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation ou de photolyse. Les réactions d'hydrolyse sont les plus fréquentes en solution aqueuse et sont le plus généralement pH-dépendantes. Les réactions d'oxydation peuvent dépendre du pH, de la présence d'oxygène et de l'exposition à la lumière. Les réactions de photolyse sont catalysées par la lumière et dépendent non seulement de la longueur d'onde et de son intensité mais aussi du pH de la solution. En dehors de la dégradation chimique, la dégradation physique résulte

de phénomènes de précipitations, complexations ou adsorption pouvant être corrélés à des incompatibilités de solvant, de pH ou de contenant.

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 :

1-La composition de la spécialité :

C'est un paramètre indispensable à prendre en compte (génériques, produit commercialisé dans un autre pays,...). L'extrapolation d'une donnée de stabilité d'un principe actif d'une spécialité à une autre n'est possible que si la formulation est strictement identique.

2-La forme chimique du principe actif :

Indépendamment de la composition excipiendaire, il est également nécessaire d'être attentif à la forme chimique du principe actif présent dans la formule. Il n'est pas possible d'extrapoler une donnée de stabilité de différentes formes chimiques du même principe actif.

3-Le solvant de dilution :

Deux principaux solvants de dilution sont utilisés en pratique courante, le chlorure de sodium à 0,9 % et le glucose à 5 %. D'autres solvants peuvent être utilisés comme le Ringer - Lactate. Les solvants de dilution peuvent agir sur la stabilité du principe actif soit par interaction directe soit par effet pH. Le solvant de dilution a une forte influence sur la stabilité. L'exemple le plus typique concerne les dérivés du platine. Le cisplatine et le carboplatine sont des principes actifs sensibles à l'environnement électrolytique en chlorures. Le cisplatine nécessite la présence de chlorures pour stabiliser le complexe à défaut de chlorures, une substitution nucléophile en milieu aqueux intervient conduisant à la formation d'un dérivé di-aqueux inactif (CHEUNG, 1987).

Le solvant peut aussi agir sur la stabilité par un effet pH, il faut noter que le pH des solutions de glucose à 5% ont un pH acide (environ 5) alors que les solutions de chlorure de sodium à 0,9% sont neutres.

4-La concentration finale du principe actif :

La concentration finale du principe actif est un paramètre connu comme influençant la stabilité. Aucune règle ne permet d'anticiper une stabilité en fonction de la concentration finale. Si les principes actifs sont généralement plus stables à forte concentration, certains prin-

cipes actifs peuvent être plus stables lorsqu'ils sont dilués. 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. (MARTEL, 1996)

5-Les conditions de conservation (température, exposition à la lumière) :

Les conditions de conservation sont connues pour modifier les durées de stabilité du produit fini. La température et l'exposition à la lumière sont deux données à prendre en compte. 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, par exemple, du 5 fluorouracile qui précipite à +2 et +4°C (KARLSEN, 1983). L'exposition à la lumière est également à prendre en compte pour les principes actifs photosensibles, comme par exemple le méthotrexate, la dacarbazine ou le cisplatine (TRISSEL, 1994).

6- Le contenant final :

Le contenant final d'administration est composé de différents matériaux plastiques qui peuvent interagir avec la solution de principe actif. En fonction des compositions des contenants, des phénomènes d'adsorption, relargages de substances toxiques, évaporation peuvent être observés. Ainsi l'exemple le plus connu d'interaction contenant-contenu est celui observé entre les médicaments à solvant non aqueux (comme l'étoposide ou le paclitaxel) en présence de poches en polychlorure de vinyle (PVC) (WAUGH,1981),(AIRAUDOCB,1984),(CORBRION,1997),(QUEBBEMAN,1984).

L'interaction se traduit par un relargage dans la solution de plastifiants (phtalates) du PVC. Les phtalates sont les composés reconnus hautement toxiques et notamment cancérigènes. Une autre interaction se produisant par le relargage de composés toxiques à partir d'un composant plastique est l'interaction entre le joint élastomérique des seringues et la solution de médicament (FREDRIKSSON, 1986). L'interaction conduit au relargage de benzothiazolés, agents de vulcanisation du latex, dans la solution. Les benzothiazolés sont comme les phtalates des agents hautement toxiques et cancérigènes.

Afin d'établir le thesaurus de stabilité des cytotoxiques utilisés à la clinique oncologique Amin Zighout, nous avons consulté 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.

5 Résultats et discussion:

5.1 Résultats :

5.1.1 Description du processus clinique cytotoxique suivi à la clinique

Amine Zighout du CHU Beni Messous :

En Algérie les capacités d'accueils des malades atteints de néoplasmes sont insuffisantes. Selon les professionnels concernés, l'Algérie se classe très loin des normes de l'OMS qui prévoient un service d'oncologie pour 50 000 habitants et un centre de radiothérapie pour 100 000 habitants. Ainsi les services d'oncologie médicale travaillent dans des conditions de sursaturation et la préparation des chimiothérapies se fait en système décentralisé par les infirmiers dans les services de soins en utilisant des dispositifs de transfert des solutions cytotoxiques, ouverts.

Par contre, dans les pays à taux élevés de survies à 5 ans aux cancers (Europe et Amérique du nord) une organisation rigoureuse de la prise en charge des malades est mise en place, parmi les mesures de sécurisation des soins figure la prévention des risques d'erreurs médicamenteuses du circuit des cytotoxiques avec ses sous processus logistiques et cliniques. Nous avons eu l'opportunité de faire un stage à la clinique oncologique du CHU de Beni Messous d'Alger.

5.1.2 Définition du cadre du processus analysé :

5.1.2.1 Définition de L'environnement :

Le processus que nous avons étudié s'insère dans le service d'oncologie médicale relevant du CHU Beni Messous à Alger avec l'environnement suivant :

- *Employés* : différents acteurs du système de santé dont les statuts et les missions sont différents ;
- *Hôpital* : dont les objectifs sont économies générées et notoriété ;
- *Clients* : c'est-à-dire les malades satisfaits des garanties supérieures apportées sur le produit ainsi que les infirmières grâce à une protection supérieure apportée.

1. Les acteurs de l'environnement :

Nous avons listé l'ensemble des acteurs participant à notre système:

- Patient : il est au cœur de notre système qui doit lui assurer une Assurance Qualité de toutes les étapes du circuit de sa prise en charge médicamenteuse anticancéreuse allant de la prescription à l'administration.
- Hôpital : la structure hospitalière est complexe dans son organisation par son nombre de directions et services et par la diversité de qualification des personnels qui y travaillent, on peut citer :
 - a La direction : la direction des finances, la direction du personnel médical et paramédical, la direction des moyens matériels, direction des travaux, la sous-direction de la pharmacie, etc... ;
 - b Les services médicaux : médecins (chef de service, praticien-hospitalier, interne), cadre infirmier, infirmières ;
 - c La sous-direction des produits pharmaceutiques ;
 - d La pharmacie satellite au service d'oncologie ;
 - e Les services divers de l'hôpital : le laboratoire de bactériologie,...

- f Le service de sécurité de l'établissement ;
- g Les industriels : l'industrie pharmaceutique, les fournisseurs intégrant leur service après-vente (produits, équipements dont postes de sécurité microbiologique, informatique...),

2. Les ressources :

Nous avons identifié essentiellement quatre types de ressources :

a) Matériels Entre autres :

- Petits équipements : chambre froide, microordinateurs...
- Stocks de médicaments, solutés massifs et dispositifs médicaux.

b) Informationnelles :

Documentaire notamment : CNHIM, le référentiel du réseau « *oncolor* », *VIDAL*...

c) Energétique : Électricité :

d) Financières :

- Achats : c'est la PCH (Pharmacie Centrale des Hôpitaux), centrale d'achat des médicaments et des dispositifs médicaux, qui fournit l'ensemble des centres hospitaliers. Un stock central existe dans les sous-directions des produits pharmaceutiques du CHU et approvisionne chaque service en fonction de ses besoins et donc de ses commandes périodiques. Une pharmacie satellite du service d'oncologie médicale, commande, réceptionne et range l'ensemble des anticancéreux, solutés massifs et dispositifs médicaux stériles.
- Distribution : La distribution peut être globale ou nominative :

A la clinique Amine Zirout de Beni Messous, la pharmacie satellite du service d'oncologie de la clinique assure une dispensation nominative des médicaments anticancéreux

prescrits par des médecins oncologues.

5.1.2.2 -Définition du produit :

Il s'agit d'une préparation (principe actif dilué dans le solvant adéquat) d'anticancéreux (Médicament toxique pour le personnel qui le manipule et de plus, à index thérapeutique faible donc si la fabrication s'avère non conforme est potentiellement dangereuse pour le patient) et nominative (difficulté de faire des préparations en série, chaque fabrication va être adaptée et différente.

Cette préparation doit être bien dosée, stérile (la fabrication en isolateur stérile ou sous hotte à flux laminaire vertical ainsi que l'ensemble de l'environnement sont également tout à fait spécifiques de cet environnement), intègre, propre (absence de contamination externe d'anticancéreux pouvant être dangereux lors de son maniement pour les soignants), bien emballée et parfaitement étiquetée. Elle possède une stabilité variable et une date de péremption qui impacte fortement sur l'organisation de l'unité.

Elle se présente sous quatre formes possibles en fonction des protocoles de chimiothérapie utilisés et du statut des patients (ambulatoires ou hospitalisés) ou des drogues (concentrations, voies d'administration incompatibilités physico-chimiques..) : poches, seringues, diffuseurs, cassettes, flacons. (Bonan, 2007)

5.1.2.3 Description du processus clinique de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse et type de système d'organisation :

Le tableau suivant (Tab.02) décrit le processus clinique cytotoxiques suivi à la clinique Amine Zighout.

Tableau 2: Description du processus clinique de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse et type de système d'organisation.

Processus	Système décentralisé
1- Prescription	Manuscrite
2- Transmission	manuel par un aide infirmier
3- Validation pharmaceutique	Pharmacien
4- Matériel/ Préparation	Par pharmacien et/ou infirmier
5- préparation des doses	Par infirmier Manuelle sous hotte en système ouvert,
6- livraison à US	Par aide-infirmier
7- administration	L'infirmier

Commentaire :

Notre processus d'étude se fait en sept étapes. La première phase du processus est la prescription qui se fait manuellement par des médecins oncologues. La deuxième phase est la transmission manuelle du protocole de soins à la pharmacie par un infirmier. La troisième phase est la validation pharmaceutique du protocole par le pharmacien. La quatrième phase est la préparation du matériel (flacons d'anticancéreux, DMS, ..) par le pharmacien ou le préparateur. La cinquième phase est la préparation des doses individuelles par l'infirmier. La sixième étape est la livraison à unité de soins. La septième étape est l'administration de la dose par voie parentérale par l'infirmier.

5.1.3 Analyse de la gamme des médicaments anticancéreux utilisée à la clinique Amine Zighout du CHU Beni Messous :

A. La gamme des cytotoxiques prescrite à la clinique Amine Zighout :

Le tableau suivant (Tab N°3) donne les princeps, les génériques, les prix et la quantité dispensée en 2022 des agents alkylants .

Tableau 3 : les médicaments cytotoxiques de la classe des agents alkylants prescrits à la cliniques Amin Zighout.

Classe thérapeutique	DCI	Générique	Princeps	Prix de l'unité en DA	Quantité dispensés en 2022 par unité de vent
Les agents alkylants	Cisplatine	Cisplatin® Naprod	Cisplatyl®	1031.78	1200
	Carboplatine	Carboplatin® Maylan	Paraplatine®	1793.50	1450
	Cyclophosphamide		Endoxan® Baxter	644.91	3182
	Ifosfamide		Haloxan® Baxter	2045.85	2150
	Dacarbazine	DTI® Korea united pharm inc	Deticene®	1005.99	1665
	Oxaliplatine	Xyplatin® Accure Labs	Eloxatine®	2097.21	1361
	Mitomycine	Vesimycin® Naprod	Amétycine®	1987.40	400

Commentaire :

Dans la classe des agents alkylants nous avons identifié le Cyclophosphamide comme étant le plus prescrit alors que l'Oxaliplatine est le plus cher.

Le tableau suivant (Tab N°4) regroupe les princeps, les génériques, les prix et la quantité dispensée en 2022 des agents intercalants .

Tableau 4 : les médicaments cytotoxiques agents intercalants prescrits à la cliniques Amin Zighout.

Classe thérapeutique	DCI	Générique	Princeps	Prix de l'unité en DA	Quantité dispensés en 2022 par unité de vente
Agents intercalants	Doxorubicine	Doxorubicin® Ebewe	Adriblastine®	1829.29	2787

Commentaire :

Concernant les cytotoxiques de la classe des agents intercalants la Doxorubicine est l'unique cytotoxique prescrit à la clinique.

Le tableau suivant (Tab N°5) décrit les princeps, les génériques, les prix et la quantité dispensée en 2022 des antimétabolites.

Tableau 5 : les médicaments cytotoxiques antimétabolites prescrits à la clinique Amine Zighout.

Classe thérapeutique	DCI	Générique	Princeps	Prix de l'unité en DA	Quantité dispensés en 2022 par unité de vente
Les Antiméta Bolites	Méthotrexate	Méthotrexate ® Naprod	Ledertrexate®	2709.72	600
	Fluorouracile 5	Fluorouracile5 ® Ebewe	5fluorouracil ®	416.21	4500
	Gemcitabine	Zygem® Zydus hospira	Gemzar®	3 011.11	1700

Commentaire :

Dans la classe des Anti métabolites le 5 fluorouracile c'est le médicament le plus prescrit des cytotoxiques utilisés à la clinique Amine Zighout, alors que la Gemcitabine est le plus cher dans cette classe.

Le tableau suivant (Tab N°6) donne les princeps, les génériques, les prix et la quantité dispensée en 2022 des agents du fuseau.

Tableau 6 : les médicaments cytotoxiques agents du fuseau prescrits à la cliniques Amin Zighout.

Classe thérapeutique	DCI	Générique	Princeps	Prix de l'unité en DA	Quantité dispensés en 2022 par unité de vente
Les agents du fuseau	Docétaxel	Docétaxel® Saidal	Taxolere®	4198.37	2000
	Paclitaxel	Paclitaxel® Saidal	Taxol®	9555.50	2100

Commentaire :

Dans la classe des agents du fuseau nous avons le Paclitaxel et le Docétaxel, les quantités prescrites sont sensiblement les mêmes, le Paclitaxel est le plus cher des cytotoxique utilisés à la clinique.

Le tableau suivant (Tab N°7) regroupe les princeps, les génériques, les prix et la quantité dispensée en 2022 des inhibiteurs des topo-isomérase.

Tableau 7 : les médicaments cytotoxiques inhibiteurs des topo-isomérase prescrits à la cliniques Amin Zighout.

Classe thérapeutique	DCI	Générique	Princeps	Prix de l'unité en DA	Quantité dispensés en 2022 par unité de vente
Les inhibiteurs des topo-isomérase	Etoposide	Etoposid ® Ebewe	Vepeside®	766.54	2370

Commentaire :

Concernant la classe des inhibiteurs des topo-isomérase, l'Etoposide est l'unique cytotoxique prescrit à la clinique.

Le tableau suivant (Tab N°8) regroupe les princeps, les génériques, les prix et la quantité dispensée en 2022 des agents scindants.

Tableau 8 : les médicaments cytotoxiques Les agents scindants prescrits à la cliniques Amin Zighout.

Classe thérapeutique	DCI	Générique	Princeps	Prix de l'unité en DA	Quantité dispensés en 2022 par unité de vente
Les agents scindants	Bléomycine	Bloicin-s ®Korea united pharm inc	Bléomycine Bellon®	2628.66	424

Commentaire :

Concernant la classe des agents scindants la Bléomycine est l'unique cytotoxique utilisé à la clinique, sa prescription est minime par-rapport aux autres cytotoxiques utilisés à la clinique Amine Zighout.

Figure suivante (Fig. 04) donne le pourcentage des princeps et génériques des médicaments cytotoxiques disponibles à la clinique Amine Zighout.

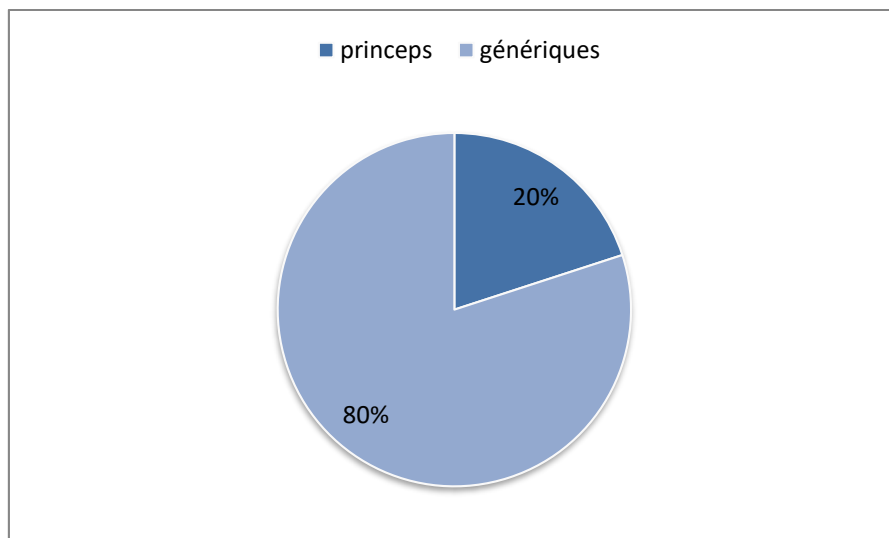


Figure 04 : le pourcentage des princeps et génériques des médicaments cytotoxiques disponibles à la clinique Amine Zighout (Office 2013).

Analyse et commentaire :

Le taux des génériques utilisé à la clinique Amine Zighout est plus important avec un pourcentage de 80% alors que celui des princeps est de 20%. Ceci est dû à l'encouragement par l'état de l'utilisation des médicaments génériques pour des raisons économiques. Compte tenu du fait que les médicaments princeps soient chers et souvent désignés comme des moteurs principaux de la croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital.

Figures suivantes (Fig.05, Fig.06) représentent les prix des médicaments cytotoxiques disponibles à la clinique Amine Zighout.

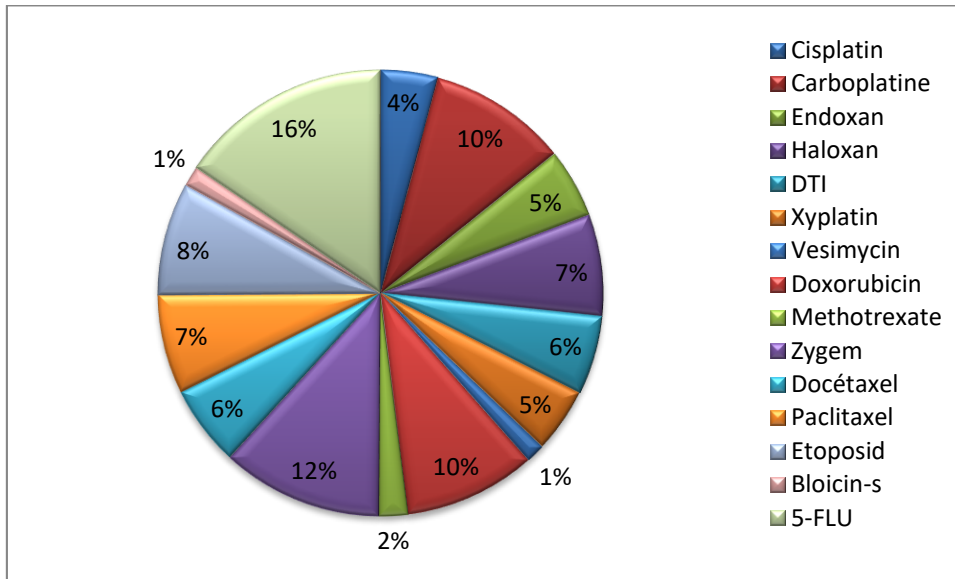


Figure 0 5: les prix des médicaments cytotoxiques disponibles à la clinique Amine Zighout.

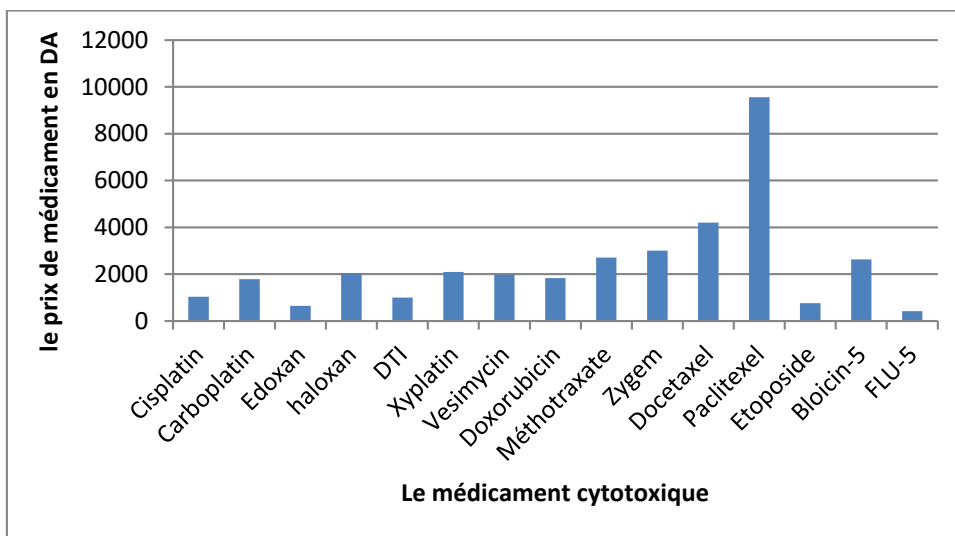


Figure 06 : les prix des médicaments cytotoxiques disponibles à la clinique Amine Zighout (Office

2013).

Analyse et commentaire :

Nous avons évalué que les médicaments cytotoxiques qui épuisent une part importante du budget alloué à la clinique Amine Zighout sont le Paclitaxel, le Docétaxel et la Gemcitabine.

Figures suivantes (Fig.07, Fig.08) représentent le taux des médicaments cytotoxiques dispensés en 2022 à la clinique Amine Zighout.

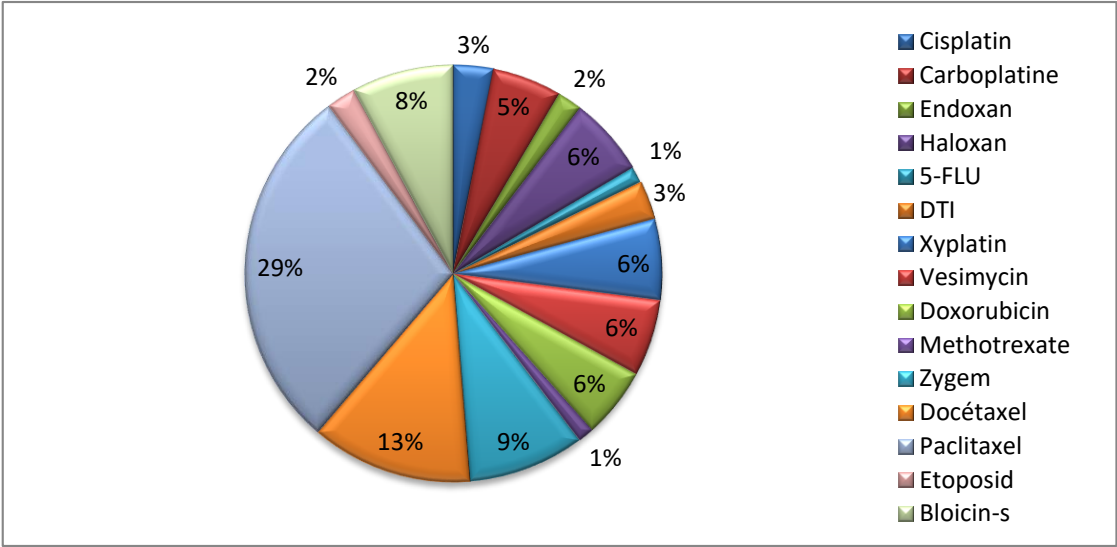


Figure 07: Le taux des médicaments cytotoxiques dispensés en 2022 à la clinique Amine Zighout (Office 2013).

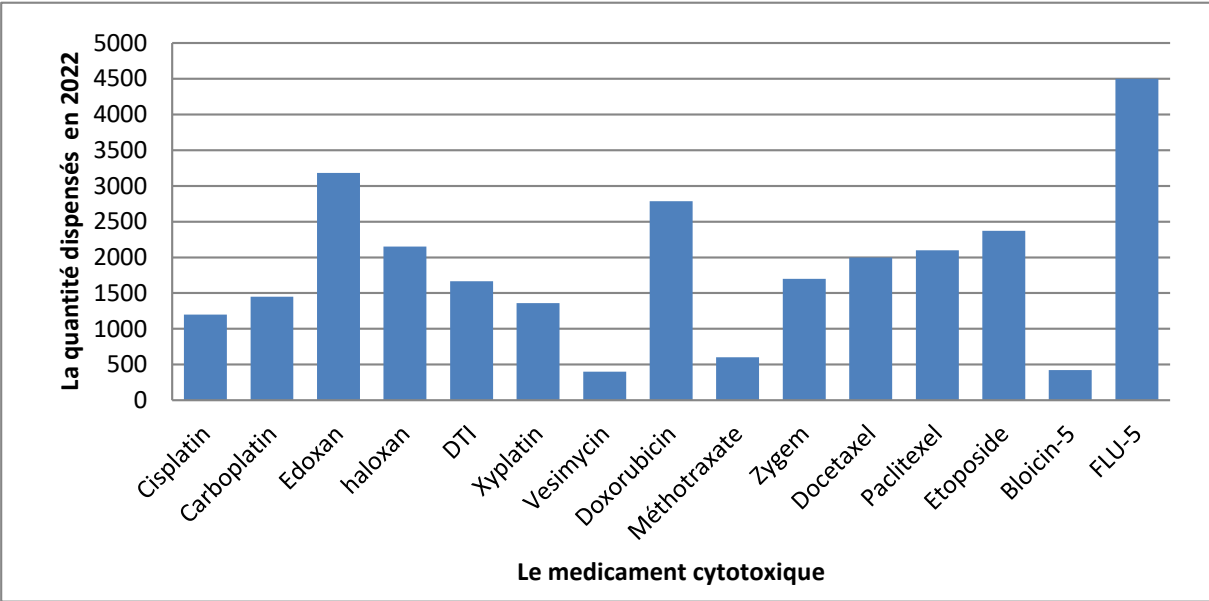


Figure 08: Le taux des médicaments cytotoxiques dispensés en 2022 à la clinique mine Zighout (Office 2013).

Analyse et commentaire :

Les figures ci-dessus (Fig.07, Fig.08) nous ont montré que les médicaments les plus prescrits de la gamme des cytotoxiques utilisés à la clinique Amine Zighout en 2022 sont le 5 Fluorouracil et le Cyclophosphamide.

B. La gamme des anticorps monoclonaux utilisée à la clinique Amine Zighout du CHU Beni Messous :

Le tableau suivant (Tab N°9) donne les princeps, les bio-similaires les prix et la quantité dispensée en 2022 des anticorps monoclonaux.

Tableau 9 : Les anticorps monoclonaux prescrits à la cliniques Amin Zighout

Classe thérapeutique	DCI	Bio-similaires	Princeps	Prix d'unité En DA	Quantité dispensés en 2022 par unité de vente
Les anti-corps monoclonaux	Cetuximab	NA	Erbitux® Marck senoro	24880.69	240
	Denosumab	NA	Prolia® Amgen	40 296.96	700
	Panitumumab	NA	Vectibix® Amgen	52387.03	100
	Rituximab	NA	Mabthera® Roche	39115.64	700
	Trastuzumab	NA	Herceptin® Roche	12588.68	4500

Analyse et commentaire :

Nous observons que les bio-similaires ne sont pas utilisés au niveau de la clinique Amine Zighout. Du fait que, ce sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie nécessitant des essais cliniques et non seulement des études de bioéquivalence comme les génériques.

Figures suivantes (Fig.09, Fig.10) représentent les prix des anticorps monoclonaux disponibles à la clinique Amine Zighout.

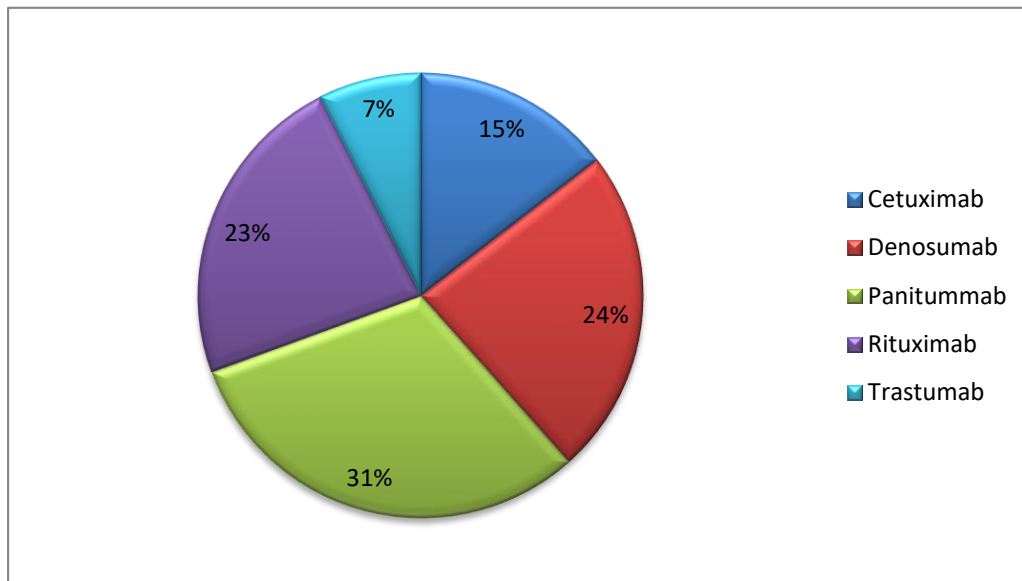


Figure 0 9 : les prix des anticorps monoclonaux disponibles à la clinique Amine Zighout (Office 2013).

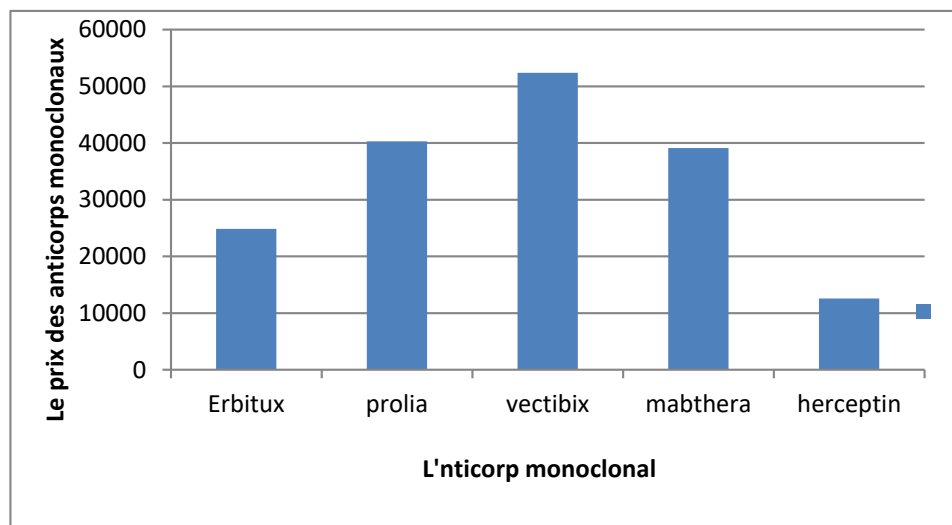


Figure 10 : les prix des anticorps monoclonaux disponibles à la clinique Amine Zighout (Office 2013).

Analyse et commentaire :

Les anticorps monoclonaux épuisent une part importante du budget de la clinique car ce sont des molécules très onéreuses notamment le Panitummab, le Denosumab et le Rituximab.

Figures suivantes (Fig.11, Fig.12) représentent le taux des anticorps monoclonaux dispensés en 2022 à la clinique Amine Zighout.

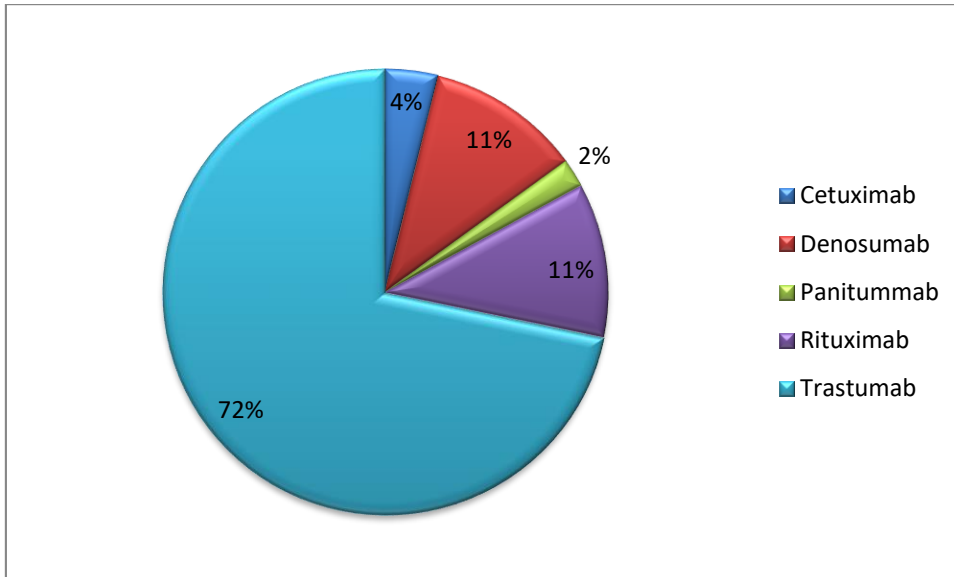


Figure 11 : le taux des anticorps monoclonaux dispensés en 2022 à la clinique Amine Zighout (Office 2013).

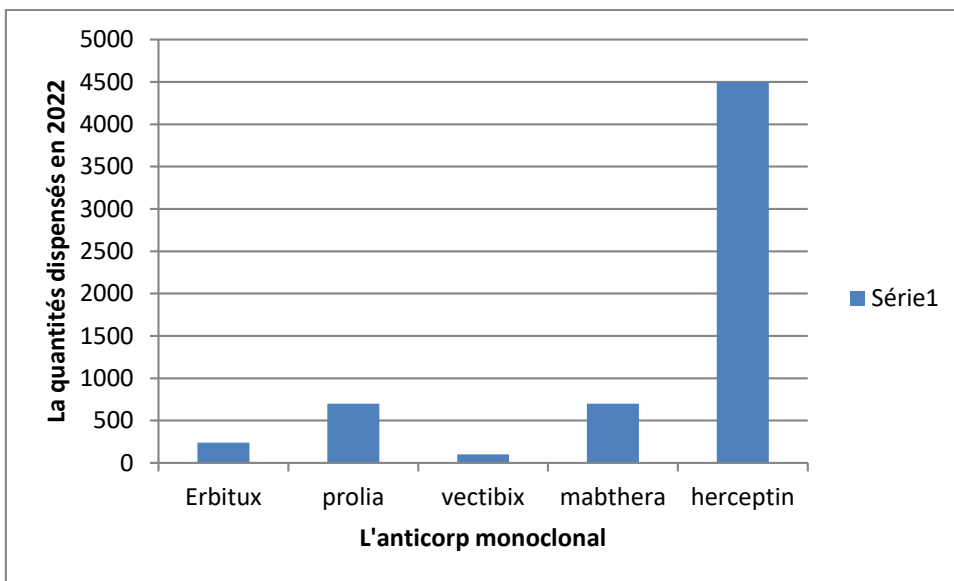


Figure 12 : le taux des anticorps monoclonaux dispensés en 2022 à la clinique Amine Zighout (Office 2013).

Analyse et commentaire :

Les figures ci-dessus (Fig.11, Fig12) nous ont montré que le médicament le plus prescrit de la gamme des anticorps monoclonaux c'est le Trastuzumab.

5.1.4 Analyse de la stabilité physico-chimique des cytotoxiques utilisés à la clinique Amine Zighout du CHU Beni Messous :

Tableau suivant (Tab N°10) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Cyclophosphamide Endoxan® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout l'Endoxan®.

Tableau 10 : comparaison des paramètres de stabilité de Cyclophosphamide Endoxan® /Endoxan®.

Paramètres de stabilité	Composition excipientaire	Forme chimique du PA	Concentration finale (mg/ml)	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Cyclophosphamide Endoxan®	Chlorure de sodium	Figure 13	20 mg/ml, 10 mg/ml	NaCl 0.9 % G5%	2 à 8°C	PVC	30 jours
			8 mg/ml	NaCl 0.9 %	T° AMB	Idem	6 jours
			4 mg/ml	Idem	Idem 2 à 8°C	Idem Idem	4 jours 28 jours
Résultat pour Endoxan®	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

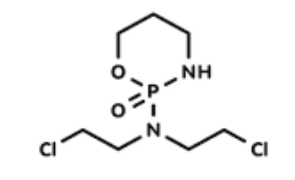


Figure 13 : Formule développée du Cyclophosphamide.

Commentaire :

L'Endoxan®, utilisé à la clinique Amine Zighout, a une stabilité physico-chimique, dans des conditions normales de conservation, qui lui permette d'être conservé entre 4 et 30 jours si la stabilité microbiologique était validée.

Tableau suivant (Tab N°11) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de L'Ifosfamide Haloxan® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout, Haloxon®.

Tableau 11 : comparaison des paramètres de stabilité de l'Ifosfamide®/Holoxan®.

Para-mètres de stabilité	Composition excipientaire	Forme chimique du PA	Concentration finale (mg/ml)	Solvant de dilution	Conditions de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Ifosfamide Haloxan®	Phosphate di sodique di hydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, EPPI	Figure 14	10mg/ml, 20mg/ml, 40mg/ml, 80mg/ml	NaCl0.9 % G5%	35°C	PVC	7jours
			10mg/ml	NaCl0.9 % G5%	2à8°C	PVC	8jours
Résultat pour Holoxan®	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

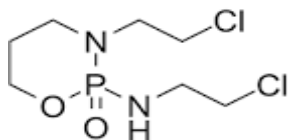


Figure 14 : Formule développée de l'Ifosfamide.

Commentaire :

L'Haloxan®, utilisé à la clinique Amine Zighout, a une stabilité physico-chimique, dans des conditions normales de conservation, qui lui permette d'être conservé entre 7 et 8 jours si la stabilité microbiologique était validée.

Tableau suivant (Tab N°12) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de la Dacarbazine Déticène® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout La DTI®.

Tableau 12 : comparaison des paramètres de stabilité de la Dacarbazine Déticène®/DTI®.

Paramètres de stabilité	Composition excipiendaire	Forme chimique du PA	Concentration finale (mg/ml)	Solvant de dilution	Conditions de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Dacarbazine Déticène®	Acide citrique monohydrate, mannitol	Figure 15	1.6 mg/ml	Nacl 0.9% G5%	2 à 8°C AL	PVC	30 jours
Résultat pour DTI®	N'est pas décrite	NA	NA	NA	NA	NA	NA

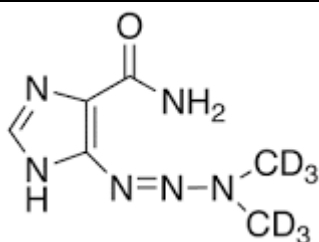


Figure 15 : Formule développée de la Dacarbazine.

Commentaire :

La composition excipiendaire de notre générique DTI® n'est pas décrite, il est donc impossible d'exploiter les données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de la Dacarbazine Déticène® à la DTI®.

Tableau suivant (Tab N°13) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de Cisplatine Cisplatyl® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout Le Cisplatin®.

Tableau 13 : comparaison des paramètres de stabilité de Cisplatine Cisplatyl® /Cisplatin®.

Paramètres de stabilité	Composition excipiendaire	Forme chimique du PA	Concentration finale (mg/ml)	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
CISPLATINE Cisplatyl®	Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, Eppi	Figure 16	0.8 mg/ml	NaCl0.9%,	T°AMB AL	EVA	28 jours
			0.6 mg/ml	NaCl0.9%	Idem	Pvc	9 jours
			0.1 mg/ml	NaCl0.9%	2 à 8 °C	Idem	7 jours
Résultat pour CISPLATINE®	chlorure de sodium, Eppi	NA	NA	NA	NA	NA	NA

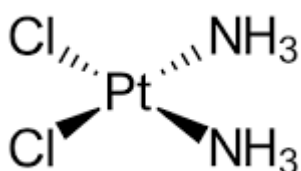


Figure 16 : Formule développée du Cisplatine.

Commentaire :

Compte tenu du fait que, la composition excipiendaire des deux spécialités est différente, l'exploitation des données de la stabilité physico-chimique de Cisplatin® à Cisplatin® est impossible.

Tableau suivant (Tab N°14) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Carboplatine Paraplatine® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout le Carboplatine Mylan®.

Tableau 14 : comparaison des paramètres de stabilité du Carboplatine Paraplatine®/Carboplatine Mylan®

Paramètres de stabilité	Composition excipiendaire	Forme chimique du PA	Concentration finale (mg/ml)	Solvant de dilution	Conditions de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Carboplatine Paraplatine®	Eau pour préparation injectable	Figure 17	10 mg/ml	G5%	2 à 8 °C AL	élastomère	91 jours
Résultat pour Carboplatine mylan®	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	NA	NA	NA

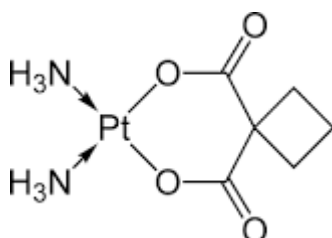


Figure 17 : Formule développée du Carboplatine.

Commentaire :

L'absence de poches pour perfusion opaques, à la clinique est un élément bloquant pour l'extrapolation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Carboplatine Paraplatine® à Carboplatine Mylan®.

Tableau suivant (Tab N°15) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique d'Oxaliplatine Eloxatine® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout Xylatin®.

Tableau 15 : comparaison des paramètres de stabilité d'Oxaliplatine Eloxatine® /Xylatin®.

Paramètres de stabilité	Composition excipientaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Conditions de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Oxaliplatine Eloxatine®	Eau pour préparation injectable	Figure 18	2mg/ml	G5%	2 à 8°C	PVC	48H
Résultat pour Xylatin®	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

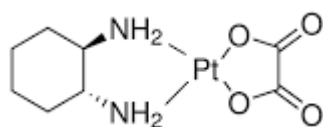


Figure 18 : Formule développée de l'Oxaliplatine.

Commentaire :

L'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de l'Oxaliplatine Eloxatine® à l'Xylatin® utilisée à la clinique Amine Zighout est possible à condition de valider la stabilité microbiologique.

Tableau suivant (Tab N°16) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de la Mitomycine C Amétycine® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout la Vesimycin®.

Tableau 16 : comparaison des paramètres de stabilité de la Mitomycine C Amétycine®/Vesimycin®.

Paramètres de stabilité	Composition excipientaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Mitomycine C Amétycine®	Mannitol E421	Figure 19	0.6 mg/ml	Nacl0.9 %	-30°C	PVC	28 jours
Résultat pour Vesimycin®	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

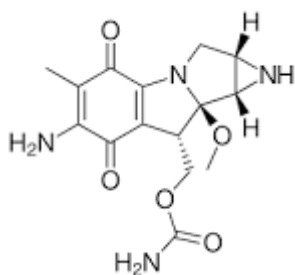


Figure 19 : Formule développée de la Mitomycine C.

Commentaire :

L'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de la Mitomycine C Amétycine® à la Vesimycin® est réalisable à la clinique oncologique Amine Zighout à condition de valider la stabilité microbiologique.

Tableau suivant (Tab N°17) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de la Bléomycine Bléomycine Bellon® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout Bloicin-s®

Tableau 17 : comparaison des paramètres de stabilité de la Bléomycine Bléomycine Bellon®/Bloicin-s®.

Paramètres de stabilité	Composition excipientaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Bléomycine Bléomycine Bellon ®	N'est pas renseignée	Figure 20	3 mg/ml	NaCl0.9%	T° AMB	PVC	< 10H
Résultat pour Bloicin-s®	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

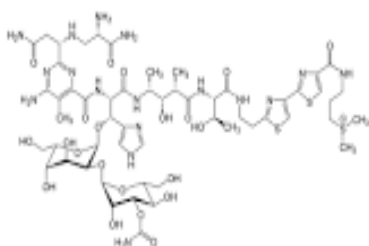


Figure 20 : Formule développée de la Bléomycine.

Commentaire :

Vu que la composition excipientaire de la Bléomycine Bellon® n'est pas renseignée, l'exploitation des données bibliographique de sa stabilité physico-chimique est irréalisable.

Tableau suivant (Tab N°18) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du 5-Fluorouracile® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout Fluorouracil-5®.

Tableau 18 : comparaison des paramètres de stabilité du Fluorouracile®/5-Fluorouracil®.

Paramètres de stabilité	Composition excipiendaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
5Fluorouracile®	Hydroxyde de sodium, EPPI	Figure 21	1 mg/ml 0.5 mg/ml	Nacl 0.9% G5%	2 à 8°C	PVC	14 jours
Résultat pour 5Fluorouracil®	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
			0.1 mg/ml 0.2 mg/ml	Nacl0.9%	T° AMB AL	PP	7 jours
			Conforme	Conforme	NA	NA	NA

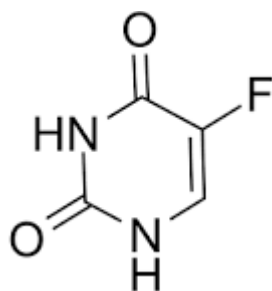


Figure 21 : Formule développée du 5-Fluorouracil.

Commentaire :

Les données de stabilité du 5-Fluorouracile® sont exploitables à le générique 5Fluorouracil® utilisé à la clinique Amine Zighout uniquement pour les doses suivantes : 1mg/ml et 0.5 mg/ml, à cause de l'absence de poches pour perfusion opaques.

Tableau suivant (Tab N°19) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Docétaxel Taxotère® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout Docétaxel Sidal®

Tableau 19 : comparaison des paramètres de stabilité du Docetaxel Taxotère®/Docétaxeel saidal®

Para-mètres de stabilité	Composition excipiendaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Docétaxel Taxotère®	Acide citrique, éthanol anhydre, macrogol 300, polysorbate80	Figure 22	0.3 mg/ml	Nacl 0.9% G5%	T° AMB AL	Verre	28 jours
Résultat pour Docétaxel Sidal®	N'est pas décrite	NA	NA	NA	NA	NA	NA

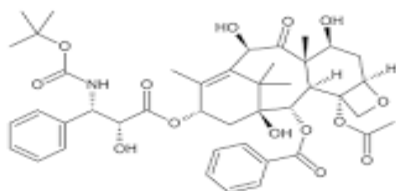


Figure 22 : Formule développée du Docétaxel.

Commentaire :

Vu que la composition excipiendaire du Docétaxel Sidal® utilisé à la clinique Amine Zighout n'est pas décrite, l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Docétaxel Taxotère® est irréalisable.

Tableau suivant (Tab N°20) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Paclitaxel taxol® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout, Paxlitaxel saidal®.

Tableau 20 : comparaison des paramètres de stabilité du Paxlitaxel Taxol®/ Paxlitaxel saidal®.

Paramètres de stabilité	Composition excipientaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Paxlitaxel taxol®	Huile de ricin, polyoxyéthylénée purifiée par chromatographie, éthanol anhydre	Figure 23	0.1 mg/ml	Nacl 0.9%	2 à 8 °C	POF	3 jours
Résultat pour Paxlitaxel saidal®	Non décrite	NA	NA	NA	NA	NA	NA

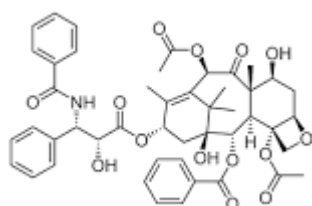


Figure 23 : Formule développée du paxlitaxel.

Commentaire :

L'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du paxlitaxel Taxol® est irréalisable pour le Paxlitaxel-saidal® utilisé à la clinique Amine Zighout, vu que sa composition excipientaire n'est pas décrite.

Tableau suivant (Tab N°21) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Etoposide Vepeside® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout, Etoposide Ebewe®.

Tableau 21 : comparaison des paramètres de stabilité de L'Etoposide Vepeside®/Etoposide Ebewe®

Para-mètres de stabilité	Composition excipiendaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Etoposide Vepeside®	L'alcool benzylique, le polysorbate80, l'acide citrique anhydre, le macrogol300, et l'alcool éthylique.	Figure 24	0.1 mg/ml	Nacl 10.9%	T° AMB	Elastomère	9 jours
			0.16 mg/ml	G5 %	T° AMB	PP	2 jours
Résultat pour Etoposide Ebewe®	Alcool benzylique, éthanol,acide citrique anhydre, le macrogol300 ,polysorbate80, azote.	NA	NA	NA	NA	NA	NA

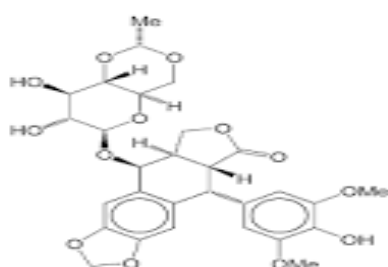


Figure 24 : Formule développée de L'Etoposide

Commentaire :

Vu que la composition excipiendaire des deux spécialités est différente, l'exploitation des données de la stabilité physico-chimique de l'Etoposide Veposide® à l'Etoposide Ebewe® est impossible.

Tableau suivant (Tab N°22) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Methotrexate Ledertrexate® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout Métothrexate®.

Tableau 22 : comparaison des paramètres de stabilité de Methotrexate Ledertrexate®/Methotrexate®.

Paramètres de stabilité	Composition excipiendaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Methotrexate Ledertrexate®	EPPI, chlorure de sodium, l'hydroxyde de sodium	Figure 25	0.1 mg/ml	Nacl 0.9 %	-20°C	PVC	84 jours
			0.2 mg/ml	G5 %	2 à 8°C AL	PVC	30 jours
Résultat pour Methotrexate®	Chlorure de sodium, Eppi	NA	NA	NA	NA	NA	NA

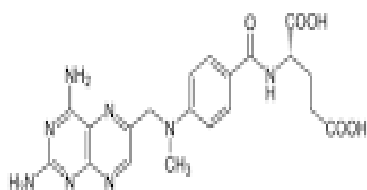


Figure 25 : Formule développée du Methotrexate.

Commentaire :

Etant donné que la composition excipiendaire des deux spécialités est différente, l'exploitation des données de la stabilité physico-chimique du Métothrexate ledertrexate® à la Métothrexate® utilisée à la clinique Amine Zighout est impossible.

Tableau suivant (Tab N°23) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Gemcitabine Gmzar® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout ,Zygem®.

Tableau 23 : comparaison des paramètres de stabilité de la Gemcitabine®/Zygem®.

Paramètres de stabilité	Composition excipiendaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Condition de conservation	Contenant final	Données de stabilité
Gemcitabine Gmzar®	EPPI, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique	Figure 26	0.1 mg/ml	Nacl 0.9% G5%	-4 °C	PVC	35 jours
			2 mg/ml	Nacl 0.9%	40 °C	PVC	24 Heures
Résultat pour Zygem®	Non décrite	NA	NA	NA	NA	NA	NA

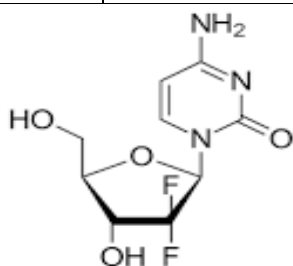


Figure 26: Formule développée de la Gemcitabine.

Commentaire :

L'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique du Gemcitabine Gmzar® est irréalisable pour le zygem® utilisé à la clinique Amine Zighout, vu que sa composition excipiendaire n'est pas décrite.

Tableau suivant (Tab N°24) donne l'analyse des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de Doxorubicine Adriblastine® afin de vérifier la possibilité de les exploiter à la spécialité disponible à la clinique Amine Zighout, Doxorubicin Ebewe®.

Tableau 24: comparaison des paramètres de stabilité de la Doxorubicine Adriblastine®/Doxorubicin Ebewe®

Paramètres de stabilité	Composition excipientaire	Forme chimique du PA	Concentration finale	Solvant de dilution	Conditions de conservation	Contenant final	Données, de stabilité
Doxorubicine Adriblastine®	Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, EPPI.	Figure 27	1 mg/ml	Nacl 0.9% ou G5%	T° AMB	PVC	14 jours
Résultat pour Doxorubicin Ebewe®	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

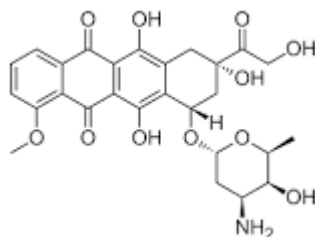


Figure 27 : Formule développée de la Doxorubicine.

Commentaire :

L'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique de la Doxorubicine Adriblastine® à la Doxorubicine Ebewe® est réalisable à la clinique oncologique Amine Zighout à condition de valider la stabilité microbiologique.

5.2 Discussion :

Discussion :

Le processus clinique de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse est considéré comme le processus clinique médicamenteux à plus haut risque toxique et iatrogénique. L'intervention du pharmacien dans la sécurisation de ce processus a contribué à améliorer la sécurité du patient et du manipulateur par l'application des BPF. En effet, Il a été démontré que les complications infectieuses, le risque d'erreur de dosage, de confusion et de contamination croisée et l'intoxication des opérateurs, sont réduits par la centralisation de la reconstitution des cytotoxiques au niveau de la pharmacie de l'hôpital. Cette démarche de reengineering, a été entreprise suite à la prise en considération des risques inhérents à la reconstitution des médicaments antinéoplasiques injectables en service de soins hospitalier, à savoir :

- ✓ Manipulation de produits toxiques (chimiothérapie) risque toxique pour le personnel soignant ;
- ✓ Les nombreuses manipulations à effectuer au sein d'une unité de soins peuvent difficilement conduire à une garantie d'asepsie rigoureuse, ce qui est particulièrement problématique lorsque l'administration est supérieure à quelques heures (Lee MG, 1997). Plusieurs publications font état de contaminations microbiennes, particulièrement lors d'usage de fioles à usages multiples (Archibald LK, 1998) et (Todd plott R, 1990)
- ✓ La dissolution et la dilution des principes actifs ainsi que la détermination des vitesses de perfusion nécessite des calculs mentaux, source fréquente d'erreurs ;
- ✓ Certaines voies d'administration (par ex : intrathécale) exposent le patient à un risque particulièrement élevé ;
- ✓ Après préparation, les seringues et poches de perfusion doivent être ré-étiquetées, ce qui induit une nouvelle source d'erreur, d'oubli et de confusion,
- ✓ De nombreuses incompatibilités peuvent exister entre les principes actifs et les fluides de perfusion ce qui contre indique de nombreux mélanges.

Notre description du processus a montré que la centralisation peut nettement améliorer la sécurité des patients, notamment par le respect des BPF. La centralisation de la reconstitution des cytotoxiques passe par l'élaboration du thésaurus des stabilités des anticancéreux

utilisés et par la rédaction des procédures écrites éléments essentiels de la gestion du risque, aux différents stades, de la conception de l'unité centralisée à la libération du produit fini.

la normalisation de la préparation en asepsie des cytotoxiques à l'hôpital conformément aux BPF et l'informatisation de la prescription sachant qu'une base de données de protocoles thérapeutiques standardisés diminue le nombre d'erreurs médicamenteuses de 10,7 à 4,9 pour 1000 patients-jours (Bates et al, JAMA 1998) et qu'une erreur médicamenteuse double le risque de décéder et coûte \$2000 (Classen et al, JAMA 1997).

6 Conclusion :

L'augmentation significative du nombre de patients atteints de cancer, en Algérie, est une préoccupation de santé publique. En effet en 2003, l'incidence est estimée à 100/100000 hab. Par ailleurs, en juillet 2008, une importante enquête baptisée *Concord* élaborée par la revue *the Lancet oncology*, sur les taux de survie à 5 ans des patients atteints de cancer (du sein, du poumon, du colon, du rectum et de la prostate), a classé l'Algérie à la 31^{ème} place sur les 31 pays objet de l'étude. Cette enquête menée par Michel P. Coleman du *London school of hygiene and tropical medicine* a porté sur 1.9 million de personnes de 31 pays. Les chiffres ont rapportés que les taux de survie à 5 ans les plus bas, sont retrouvés en Algérie. L'auteur de cette enquête soutient que l'accès universel au système de soins répondant à des Normes de Qualité, favorise des taux de survie élevés au cancer.

La problématique ici mise en évidence, nous a conduits à étudier le circuit des médicaments suivi à la clinique Amin Zighout afin de contribuer à améliorer sa sécurisation.

En premier lieu Nous avons analysé la gamme des médicaments anticancéreux utilisée à la clinique Amine Zighout du CHU Beni Messous.

Nous avons évalué les indicateurs suivants :

Le taux des génériques utilisé à la clinique Amine Zighout est plus important avec un pourcentage de 80% alors que celui des princeps est de 20% (Fig.04). Ceci est dû à l'encouragement par l'état de l'utilisation des médicaments génériques pour des raisons économiques. Compte tenu du fait que les médicaments princeps soient chers et souvent désignés comme des moteurs principaux de la croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital.

Concernant les cytotoxiques de la classe des agents alkylants nous avons identifié le Cyclophosphamide comme étant le plus prescrit alors que l'Oxaliplatine est le plus cher dans cette classe, il coûte (2097.21DA/UV) (Tab.3).

Concernant les cytotoxiques de la classe des agents intercalants le Doxorubicine est l'unique cytotoxique prescrit à la clinique et coûte (1829.29DA/UV) (Tab.4).

Concernant les cytotoxiques de la classe des anti-métabolites nous avons identifié en premier lieu le 5Fluorouracil comme le cytotoxique le plus prescrit à la clinique (Fig07, Fig08), alors que la Gemcitabine est le plus cher dans cette classe et coûte (3 011.11DA/UV) (Tab.5).

Concernant la classe des agents du fuseau le Paclitaxel est le plus cher des cytotoxiques utilisés à la clinique, il coûte (9555.50DA/UV) alors que le Docétaxel coûte (4198.37DA/UV), cependant, les quantités prescrites sont sensiblement les mêmes (Tab.6)

Concernant la classe des inhibiteurs des topo-isomérases, l'Etoposide est l'unique cytotoxique prescrit à la clinique et coûte (755.544 DA/UV) (Tab.7)

Concernant la classe des agents scindants la Bléomycine est l'unique cytotoxique utilisé à la clinique et coûte (2628.66DA/UV) (Tab.8).

Par ailleurs, nous avons évalué que les médicaments cytotoxiques qui épuisent une part importante du budget alloué à la clinique Amine Zighout sont le Paclitaxel (20 066 550 DA en 2022), le Docétaxel (8 396 740 DA en 2022) et la Gemcitabine (5 118 887 DA en 2022) les cytotoxiques ont consommé, en 2022, un budget de (60724065.15 DA), (Fig.05et Fig.06).

En outre, concernant la gamme des anticorps monoclonaux utilisés à la clinique Amine Zighout, nous avons observé qu'en 2022, les anticorps monoclonaux ont épuisé une part importante du budget (123447948.6 DA) Car ce sont des molécules très onéreuses notamment le Panitumumab (52387.03DA/UV), le Denosumab (402996.96DA/UN) et le Rituximab (39115.64DA/UV) (Fig.09 et Fig.10), (Tab.09).

Par ailleurs, nous avons remarqué que l'anticorps monoclonal le plus prescrit est le Trastuzumab (Fig.11 et Fig.12), (Tab.09).

Nous avons remarqué que les bio-similaires ne sont pas utilisés (Tab.09) au niveau de la clinique Amine Zighout du fait que ce sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie nécessitant des essais cliniques et non seulement des études de bioéquivalence comme les génériques.

En outre, concernant le deuxième volet de notre travail à savoir, l'analyse de la stabilité physico-chimique des cytotoxiques, utilisés à la clinique Amine Zighout du CHU Beni Messouss, dans le but de contribuer à la faisabilité de l'élaboration du thésaurus de stabilité de la clinique ; nous avons obtenu les résultats suivants :

A. L'Endoxan® :

Compte tenu du fait que la clinique utilise la même spécialité que celle de la monographie de Stabilis, à savoir l'Endoxan®. Le pharmacien responsable de la clinique, après validation de la stabilité microbiologique de ses préparations reconstituées peut : (Tab.10).

- 1- Garder pendant 30 jours les dilutions d'Endoxan® aux concentrations de 10mg/ml et 20mg/ml diluées dans du NaCl 0.9% ou G5%, conditionnées dans du PVC et stockées à une température entre 2 à 8°C.
- 2- Garder pendant 6 jours les dilutions d'Endoxan® à la concentration de 8mg/ml diluée dans du NaCl0.9% conditionnées dans du PVC et stockées à une température ambiante.
- 3- Garder pendant 4 jours les dilutions d'Endoxan® à une concentration de 4mg/ml diluée dans du NaCl0.9% conditionnée dans du PVC et stockée à une température ambiante et pendant 30 jours si les dilutions soient stockée à une température entre 2 à 8°C.

B. L'Haloxan® :

Compte tenu du fait que la clinique utilise la même spécialité que celle de la monographie de Stabilis, à savoir l'Haloxan®. Le pharmacien responsable de la clinique, après validation de la stabilité microbiologique de ses préparations reconstituées peut : (Tab.11).

- 1- Garder pendant 7 jours les dilutions d'Haloxan® aux concentrations de 10mg/ml, 20mg/ml, 40 mg/ml et 80mg/ml, diluées dans du NaCl 0.9% ou G5%, conditionnées dans du PVC et stockées à une température de 35°C.
- 2- Garder pendant 8 jours les dilutions d'Haloxan® à une concentration de 10mg/ml, diluée dans du NaCl 0.9% ou G5%, conditionnée dans du PVC et stockée à une température de 35°C.

C. Le Paraplatine®/ Carboplatine®

Le Carboplatine® Mylan utilisé à la clinique a la même composition excipiendaire, la même formule chimique, la même concentration 10mg/ml, le même solvant de dilution (G5%) que la monographie de Stabilis du Paraplatine®

Par contre, cette molécule est stable à l'abri de la lumière, par conséquent, l'absence de poches pour perfusion opaques, à la clinique est un élément bloquant pour l'extrapolation de la durée de stabilité, du Paraplatine® qui est de 91 jours lorsqu'elle est conditionnée dans de l'élastomère, (Tab.14).

D. Le 5 Fluorouracile®/5 Fluorouracil ®Ebewe :

Le 5 Fluorouracil® Ebewe utilisé à la clinique a la même composition excipiendaire, la même formule chimique, les mêmes concentrations 1mg/ml et 0.5mg/ml, les mêmes solvants de dilution (Nacl 0.9% ou G5%) les mêmes conditions de conservations 2 à 8°C et le même contenant final le PVC, que la monographie de Stabilis du 5 Fluorouracile® ,L'extrapolation de sa durée de stabilité pour ces solutions reconstituées qui est de 14 jours est possible (Tab.18).

Par contre pour les concentrations suivantes 0.1 mg/ml et 0.2mg/ml, la molécule reste stable à l'abri de la lumière(Tab18). Par conséquent, l'absence de poches pour perfusion opaques, à la clinique est un élément bloquant pour l'extrapolation de la durée de stabilité, du 5Fluorouracil® qui est de 7 jours lorsqu'elle est conditionnée dans de le polypropylène.

E. L'Oxaliplatine Eloxatine®/ Xylatin® :

L'Xylatin® utilisé à la clinique a la même composition excipiendaire, la même formule chimique, la même concentration 2 mg/ml, le même solvant de dilution (G5%), les mêmes conditions de conservations entre 2 à 8°C et le même contenant final le PVC, que la monographie de Stabilis d'Oxaliplatine Eloxatine®.(Tab.15)

L'exploitation de sa durée de stabilité qui est de 48H est donc possible.

F. La Mitomycine C Amétycine®/ Vesimycin® :

Le Vesimycin® utilisé à la clinique a la même composition excipiendaire, la même formule chimique, la même concentration 0.6 mg/ml, le même solvant de dilution (Nacl0.9%), les mêmes conditions de conservations -30°C et le même contenant final le PVC, que la monographie de Stabilis de la Mitomycine C Amétycine®. (Tab.16)

L'exploitation de sa durée de stabilité qui est de 28 jours est réalisable.

G. Dacarbazine Déticène®/ DTI®

Compte tenu du fait que la composition excipiendaire du médicament utilisé à la clinique n'est pas renseignée(Tab12), l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique est impossible.

H. Cisplatyl® /Cisplatin® :

Compte tenu du fait que la composition excipiendaire du médicament utilisé à la clinique Cisplatin® est différente à la spécialité de la monographie de Stabilis Ciisplatyl® (Tab.13), l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique est impossible.

I. Docetaxel Taxotère®/Docétaxeel saidal® :

Compte tenu du fait que la composition excipiendaire du médicament utilisé à la clinique n'est pas renseignée(Tab.19), l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique est impossible.

J. Paxlitaxel Taxol®/ Paxlitaxel saidal® :

Compte tenu du fait que la composition excipiendaire du médicament utilisé à la clinique n'est pas décrite (Tab.20), l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique est impossible.

K. L'Etoposide Vepeside®/Etoposide Ebewe® :

Compte tenu du fait que la composition excipiendaire du médicament utilisé à la clinique_Etoposide Ebewe® est différente à la spécialité de la monographie de Stabilis l'Etoposide Vepeside® (Tab.21), l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique est irréalisable.

L. Ledertrexate®/Methotrexate®:

Compte tenu du fait que la composition excipiendaire du médicament utilisé à la clinique methotrexate® est différente à la spécialité de la monographie de Stabilis Ledertrexate® (Tab.22), l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique est impossible.

M. la Gemcitabine®/Zygem® :

Compte tenu du fait que la composition excipiendaire du médicament utilisé à la clinique n'est pas décrite (Tab.23), l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique est irréalisable.

N. La Bléomycine Bellon®/Bloicin-s® :

Compte tenu du fait que la composition excipiendaire de la spécialité de la monographie

du Stabilis la Bléomycine Bellon® n'est pas renseignée(Tab.17), l'exploitation des données bibliographiques de la stabilité physico-chimique est impossible.

O. L'Adriblastine®/Doxorubicin Ebewe® :

La Doxorubicin Ebewe® utilisé à la clinique a la même composition excipiendaire, la même formule chimique, la même concentration 1 mg/ml, le même solvant de dilution (NaCl0.9% ou G5%), les mêmes conditions de conservations T° AMB, et le même contenant final le PVC, que la monographie de Stabilis de l'Adriblastine®. (Tab.24)

L'exploitation de sa durée de stabilité qui est de 14 jours est réalisable.

Dans notre travail et grâce à la base des données Stabilis nous avons pu analyser la stabilité physico-chimique pour les 15 spécialités cytotoxiques dont 12 sont des génériques, utilisés à la clinique oncologique Amine Zighout. Nous avons identifié la possibilité d'exploiter les données de stabilité de six spécialités : l'Endoxan®, l'Haloxan®, le 5Fluorouracile®, l'Oxaliplatine Eloxatine®, la Mitomycine C Amétycine ® et la Doxorubicine Adriblastine®.

L'exploitation des données bibliographiques de la stabilité des cytotoxiques est un élément très important pour réduire le budget de consommation des cytotoxiques, éviter la contamination de l'environnement en réduisant drastiquement l'élimination des reliquats et permet une meilleure organisation de la pharmacie par la fabrication de doses individuelles à l'avance.

Tous ces avantages ne sont possibles que par la centralisation de la reconstitution des cytotoxiques à la pharmacie de l'hôpital.

7 **BIBLIOGRAPHIE:**

- Abid L, le taux de survie des cancers à travers le monde et en Algérie., www.santemagheb.com, éditorial août 2008.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2007). "Information importante de pharmacovigilance: Recommandations destinées à prévenir les risques d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes."
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bonnes pratiques de préparation à l'hôpital BPPrH. Projet 2002.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methodes.pdf>, consulté le 11 novembre 2008.
- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé(France) Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé.2003. <http://www.sante.fr> visité decembre2012.
- Anonyme (1): Committee on quality of health care in america.to err is human, bulding a safer health system. National academy presss Washington 1999
- Anonyme (2): Department of health .an organization with a memory, London, 2000.
- Anonyme (3) Guide méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations. Coord. V. Sautou. 1ère éd. SFPC/GERPAC, 2013.
- Augry, F., A. Iltis, et al. (1996). "Evaluation de l'économie réalisée au sein d'une unité centralisée de fabrication des médicaments cytotoxiques destinés à la voie parentérale." 15: 12-4.
- AUGRY F., RAVAUD P., LOPEZ I., LETELLIER D., ILTIS A., BOUSCARY D.,

HAZEBROUCQ G. Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques : étude prospective de 5000 ordonnances. *J. Pharm. Clin.*, 1998, 17, 20-4.

- Augry, F et al. Centralisation de la préparation des médicaments cytotoxiques : enjeux en termes économique et de qualité
Thérapeutique et pratique hospitalières, 1996, 7: 26-27.
- Aignasse M.-F., Malliti M., Prugnaud J.-L.
Evaluation sur onze mois des économies réalisées par la centralisation des cytotoxiques et antiviraux à l'hôpital Saint Antoine.
Thérapeutique et Pratique Hospitalières, 1998. 9: 2
- ASHP (2006). "ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs." *Am.J.Health-Syst.Pharm* 63: 1172-93.
- ASHP guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products.
Am. J; Health-Syst Pharm 1990; 57:1150-1163.
- ASHP accreditation standard for pharmacy technician training programs. *Am. J. Health-Syst Pharm* 1993; 50:1033-1049.
- Archibald LK .E.coloacae, P aeruginosa microbial infections, traced to intrinsic contamination of dextrose multidose vials *J.pediatrics* 1998;
- ARNAUD P., BRION F.
Qualité de la dispensation : les erreurs à l'hôpital. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation.
Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKER A. Eds, Paris, 1995, 1119-25.
- ARNAUD P et col. centralisation de la prescription à l'administration. isotechnie et pharmacie hospitalière. application aux anticancéreux. 2006, 27-37.
- ARNAUD P., BRION F.

Les isolateurs : principe, description, qualification, maintenance. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation.

Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKER A. Paris, 1995, 1174-96.

- ARDOUIN P, DELETIE E. Maintenance. Isotechnie et pharmacie hospitalière.2006 GERPAC, 96-100

- ARNAUD P, CANONGE JM, CRAUSTE-MANCIET. Stabilité. Isotechnie hospitalière.2006 GERPAC , 124-132

- ARNAUD P., COURBARD - NICOLLE M., BRION F.

Comparaison technique et économique des systèmes de centralisation des anti-cancéreux : isolateur et hotte à flux d'air laminaire. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation. Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKER A.

Eds, Paris, 1995, 1196-1202.

- ARNAUD P, suivi du personnel. Isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC. 220-224

- ALWOOD M., WRIGHT P et al. The Cytotoxics Handbook 2^d éd. Oxford : Radcliffe Medical Press, Ltd, 1993.

- AIRAUDO C.B., GAYTES-SORBIER A. Interaction entre les seringues non réutilisables et les médicaments: migration d'un Accélérateur de vulcanisation benzothiazolique et de composés apparentés.

Anal. Chim. Acta. 1984;166:221-231.

- AIRAUDO C.B., GAYTES-SORBIER A.

Interaction entre les seringues non réutilisables Interaction entre les seringues non réutilisables et les médicaments: migration d'un accélérateur de vulcanisation benzothiazolique et de composés apparentés. Anal. Chim. Acta. 1984;166:221-231.

- Bates DW. incidence of adverse drug events and potentiel adversdrug events. JAMA 1995; 274:29
- BPF bonne pratique de fabrication arrêtée N° 57 du 23 juillet 1995 fixant les règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments
- BEIJNEN J.H, BEIJNEN-BANDHOE A.U, DUBBELMAN A.C., VAN GIJN R.,
UNDERBERGER W.J.M. Chemical and physical stability of etoposide and teniposide in commonly used infusion fluids. Parenter. Sci Technol., 1991, 45(2), 108-112.
- BEAUPIN C., ACQUIER R., DARMANADEN R., AUTEROCHE M.
Reconstitution centralisée des cytostatiques à l'intention des services de pédiatrie et assurance qualité. Rev. ADPHSO, 1996, 21, 23-26.
- BOBB A, GLEASON K, HUSCH M, FEINGLASS J, YARNOLD PR, NOSKIN GA. THE EPIDEMIOLOGY OF PRESCRIBING ERRORS : THE POTENTIAL IMPACT OF COMPUTERIZED PRESCRIBER ORDER ENTRY. ARCH INTERN MED 2004 ; 164 : 785-92.
- Boudy V, Courteille F. Le QQQQCP, comment questionner pour mieux cerner. Le Moniteur Hospitalier. 2007; 192: 11-13.
- BAKER S. B., CONNOR T. H. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. Am. J. Health-Syst. Pharm., 1996, 53, 2713-23.
- Bocquet, J.-C., E. Patay, et al. (2007). How to build a Design System and its End-Product System? an original approach called SCOS, 28 - 31 august 2007, Cité des Sciences et de l'Industrie, Paris, France. International Conférence on Engeneering Design, ICED'07.
- Bonan, B., J. Fellous-Jerome, et al. (2002). "Réflexions sur la mise en place d'une unité de Préparations centralisées des cytotoxiques : « expérience de l'Hôpital Européen Georges Pompidou »." Techniques Hospitalières 671: 49-52.

- Bonnabry, P., L. Cingria, et al. (2006). "Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process." *Int J Qual Health Care* 18(1): 9-16.
- BOULEY.M "La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital démarche qualité et inspection" –Mémoire de l'Ecole Nationale de Santé Publique.Rennes(France).60pages
- BROSSARD D. Méthode de préparation. isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC.118-120
- BROSSARD D , Libération du produit fini. isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC,177-178
- BROSSARD D .Ressources humaines. isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC. 205-207
- BRUNELLE P,CHEDRU-LEGROS V. informatisation du circuit des médicaments anticancéreux. Isotechnie et pharmacie hospitalière.2006 GERPAC, 39-43.
- Bonan, B.H., 2007- sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier : application a la production des médicaments anticancéreux- thèse Doc.Et. Ecole Centrale .Paris(France).240 page
- Bouyer et al, Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel, *Scand J Work Environ Health*,1998
- Breckenridge A. the report of a working on the addition of drugs to intravenous fluids. Social Security, London ,1976
- B.Favier, JF .Latour. « Exposition des préparateurs et des infirmiers aux cytotoxiques .Revue de la littérature »Lyon pharmaceutique 2001, 52,82-107
- BEIJNEN J.H, ROSING H., DE VRIES P.A, UNDERBERG W.J.M.

Stability of anthracycline antitumor agents in infusion fluids. J. Parenter. Sci. Technol., 1985,39 :220-222.

- BEIJNEN J.H., VAN DER HOUWEN OAGJ., UNDERBERG W.J.M.
Aspects of the dégradation kinetics of doxorubicin in aqueous solution.
Int. J. Pharm., 1986,32:123-131.
- Bertézène S. Démarches d'amélioration de la qualité : état des lieux. Gestions hospitalières. 2001: 710-721.
- B. SAINT-MARTIN, MALHURET R. cahier des charges. isotechnie et pharmacie hospitalière. application aux anticancéreux. 2006, 102, 108.
- BEIJNEN J.H, BEIJNEN-BANDHOE A.U, DUBBELMAN A.C., VAN GIJN R.,
UNDERBERGER W.J.M.
Chemical and physical stability of etoposide and teniposide in commonly used infusion fluids. Parenter. Sci Technol., 1991, 45(2), 108-112.
- Cass Y, Mustgrave CF, Guidelines for the safe handling of excreta contaminated by cytotoxic agents, Am J Hosp Pharm 1992; 49:1957-1958.
- CRAUSTE-MANCIET S, SESSINK PJM, FERRARI S, JOMIER JY, BROSSARD D.
Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. Ann occup hyg 2005 49 7 619-628
- CAILLAUD V. Suivi médical du personnel en milieu hospitalier et industriel.
4emes journées du Gerpac, Lourdes, 26-28 septembre 2001.
- CANONGE JM, FERRARI S. Formation. Isotechnie et pharmacie hospitalière. 2006
GERPAC 208-212
- Connor TH et al, Permeability testing of glove materials for use with cancer chemotherapy drugs, Oncology 1995; 52:256-259

- CORBRION V., CRAUSTE-MANCIET S., BROSSARD D.
Précipitation of fluorouracil in elastomeric infusers and in polypropylene syringes with an elastomeric joint. *Am. J. Health-Syst Pharm.*, 1997 ;54 :1845-1848.

- Chast, F., M. L. Brandely, et al. (2005). "Apports de l'informatique à la prescription, à l'évaluation et à la sécurité du circuit des médicaments anticancéreux." *Bull. Acad.Natle.Med.* 189(8): 1721-1733.

- CABELGUENNE D., PIVOT-DUMAREST C., VERMEULEN E. Impact of centralisation of cytotoxic drug preparation.
J. Oncol. Pharm. Pract., 1999, 5, 87-102

- Claudine GARD, jean Louis CAZIN et philippe ARNAUD. isolateurs et pharmacie hospitalière .Application aux anticancéreux. « le référentiel du GERPAC 2006 ». www.gerpac.org.

- CHEUNG Y.W., CRADOCK J.C, VISHNUVAJALA B.R., FLORA K.P. Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly intravenous solutions. *Am. J.Hosp. Pharm.*1987,44 :124-130.

- CINGRIA L, Système Assurance Qualité. Maitrise de la fabrication en aseptique en milieu hospitalier. *pharmacie des HUG*.2008 ; 1-15

- Commitee on quality of health care in America. to err is human, building a safer health system. National academy press, Washington DS, 1999

- Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales CCLIN SUD – OUEST FRANCE (recommandation pour la manipulation des médicaments cytotoxiques, 2002)
Chabner BA .Letter to editor.*N Engl J Med* 1986; 314:1049.

- COLET S. C., SHAW P.K.,LEFF R.P.

The performance of three portable infusion pump devices set to deliver 2 ml/h.
Am. J. Health. Syst. Pharm. 1997; 54 (1 1) : 1277-1280.

- COURBARD, NICOLLE M, Les hottes à flux laminaire. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation, Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKERA. Paris, 1995, 1154-74.
- CONNOR T.H., ANDERSON R.W., SESSINK P.J., BROADFIELD L., POWER L.
Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States.
Am. J. Health-Syst. Pharm., 1999, 56, 1427-32.
- COHEN M., ANDERSON R. W., ATTILIOR M., GREEN L., MULLER R. J.,
PRUEMER J. M. Preventing medication errors in cancer therapy. Am. J. Health-Syst. Pharm., 1996, 53, 737-46.
- CHEUNG Y.W., CRADOCK J.C, VISHNUVAJJALA B.R., FLORA K.P.
Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly intravenous solutions. Am. J.Hosp. Pharm.1987,44 :124-130.
- Desroches, A. (2006). "Cours du Mastère spécialisé en gestion des risques et de la sécurité des établissements et réseaux de santé de l'Ecole Centrale Paris."
- Desroches A., Baudrin D., Dadoun M., *L'Analyse Préliminaire des risques- principes et pratiques*, Ed Hermes science, 2009
- De Giorgi I, Sadeghipour F, Favet J, Bonnabry P
Sterility validity period of vials after multiple sampling under vertical laminar airflow hood
J Oncol Pharm Pract. 2005 Jun;11(2):57-62

- Desroches, A., A. Leroy, et al. (2006). "Dictionnaire d'analyse et de gestion des risques." Ed.Hermes Lavoisier: 479p.

- Dossier du CNHIM. Médicaments utilisés en cancérologie. (4 eme edition).
2001, XXII, 1-2.

- DAVIS K. S., GOULDING N. M. Setting up a cytotoxic reconstitution service.
In: The cytotoxics handbook, 2nd éd. ALLWOOD M. C., WRIGHT P. eds. Oxford: Radchfe Médical Press; 1993: 1-7.

- ESCOMS M,CABANAS M,OLIVERAS M, et al Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. Pharm world sci 1996,18(5) :178-81

- Falck et al, Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet 1979; 1: 1250
 - FREDRIKSSON K., LUNDGREN P., LANDERSJO L. Stability of carmustine - kinetics and Compatibility during administration. Acta Pharm. Suec.,1986, 23, 115-124

- Flynn EA el al,
Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals, Am J Healthsyst Pharm, 1997; 54:904-912

- GARD C, Eric CHAUVIERE, Patrice ARDOUIN. Qualification. Isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC.90-94

- GARD C, DELETIE E, Suivi microbiologique et particulière. Isotechnie et pharmacie hospitalière. 2006 GERPAC. 165-174

- Gundersen S, Precautionary measures during preparation and infusion of cytostatics Tidsskr Nor Laegeforen, 1976 Sep 20;96(26):1388. [Norwegian]

- Gandhi TK, Weingart SN, Seger AC, Borus J, Burdick E, Poon EG, et al. Outpatient prescribing errors and the impact of computerized prescribing. *J Gen Intern Med* 2005 ; 20 : 837-41.
- Gutierrez-Cernosek R et al, Radioimmunoassays for monitoring exposure to potential carcinogens, *Ann Clin Lab Sci*, 1977 Jan-Feb;7(1):35-41
- Guey, A. (2003). "Gestion des risques iatrogènes dans les établissements de santé: une approche obligatoirement pluridisciplinaire." Congrès SIIHHF-Lyon, 24 octobre 2003.
- Hemminki, K., P. Kyyronen, et al. (1985). "Spontaneous abortions and malformations in the offsprings of nurses exposed to anaesthetic gases ,cytostatic drugs , and other potential hazards in hospitals ,based on registered information of outcome." *J. Epidemiol. Communit. Health.* 39(2): 141-7.
- HANSEN J., KREILGARD B. NIELSON O. VEGE J. Kinetic of dégradation of methotreaxate in aqueous solution. *Int. J. Pharm.*, 1983, 16:141.
- Harris CC, The carcinogenicity of antitumor drugs: a hazard in man. *Cancer* 1976; 37:1014 Institute for healthcare improvement. "Failure modes and effects analysis (FMEA)." from
- <http://www.ihl.org/IHI/Topics/PatientSafety/SafetyGeneral/Measures/> consulté le 24 juin 2010.
- Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organization (2002). "Hospitals Tackle New JCAHO Requirement with Failure Mode and Effect Analysis." *Risk Management Reporter* 21(2).
- KINOO.J., DAUPHIN A.
 La sécurité : risques de manipulation et niveaux d'exposition. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation. Technique et Documentation. HUSSON M. C., BECKER A. Paris, 1995, 1125-36.

- Kaushal R, Bates DW. Information technology and medication safety: what is the benefit? *Qual Saf Health Care* 2002; 11: 261-5.
- Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety. *Arch Intern Med* 2003; 63 : 1409-16.
- KARLSEN J., HJORTH TONNENSEN H., RESBERG OLSEN L., HORNE SOLLIEN A., SKOBBAT.J.
Stability of cytotoxic intravenous solutions subjected to freeze-thaw treatment. *Nor. Pharm. Acta.* 1983, 45:61-67.
- King WJ, Paice N, Rangrej J, Forestell GJ, Swartz R. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 506-9.
- KINOO .J. Préparation dans les unités de soins et au domicile des patients. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation.
- Technique el Documentation, HUSSON M. C., BECKERA. Paris, 1995, 1081-1105.
- Larroutou P et al. isotechnie en pharmacie hospitalière :application à la reconstitution centralisée des cytotoxiques (2eme partie). *Pharm.Hosp*, 1989 ; 99 : 7-18
- Lecllet H, Vilcot C. *Qualité en santé : 150 questions pour agir.* 3ème éd. Paris: AF-NOR; 2007.
- LEONARD, M., S. GRAHAM, ET AL. (2004). "The human factor: the critical importance of effective teamwork and communication in providing safe care." *Qual Saf Health Care* 13 Suppl 1: i85-90.

- LESAR T. S., BRICELAND L. L., DELCOURE K., PARMALEE J. C., MASTAGORNIC V., POHL H. Médication prescribing errors in a teaching hospital. J. A. M. A., 1990, 17,2329-34.
- Lacolare V, Burin C. optimiser les risqué de l'entreprise. éditions AFNOR.2010.
- LIMAT S, VERMERIE N. Procédures. Isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC, 113- 117
- Maestroni, M., N. Theou, et al. (2005). "Unité de préparation des anticancéreux.Optimisationde l'organisation." Gestions hospitalières 444: 223-228.
- Michel P Coleman, Manuela Quaresma, Franco Berrino, Jean-Michel Lutz, Roberta De Angelis, Riccardo Capocaccia, Paolo Baili, Bernard Rachet, Gemma Gatta, Timo Hakulinen, Andrea Micheli, Milena Sant, Hannah K Weir, Mark Elwood, Hideaki Tsukuma, Sergio Koifman, Gulnar Azevedo Silva, Silvia Francisci, Mariano Santaquilani, Arduino Verdecchia, Hans Storm and John Young. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD), Lancet Oncology 17 July 2008, DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7

X. MÉHTA A.C.

Practice Research: stratégies for Stability studies on hospital pharmaceutical preparations,

int . J. Pharm Practice, 1993, 2, 49-53.

- MARZIN Y. Chimiothérapies anticancéreuses : risques pour les manipulateurs.
3èmes journées du Gerpac, Toulouse, 28-29 septembre 2000.
- MARTEL P., PETIT L, PINGUET F., POUJOL S., ASTRE C., FABBRO M.
Long term stability of 5 fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs.
.J. Biomed. Anal. ;1996 ;14 :395-399.

- McDonald et al, Congenital defects and work in pregnancy, Br J Ind Med, 1988 Navarro, J. and M. Marty (2007). "Tirer des leçons d'une erreur fatale." Flash – Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 249(Février/Mars 2007): 3.
- Norme ISO10648-2 (12/94). Enceintes de confinement. Classification des enceintes selon leur étanchéité. Oliven A, Michalake I, Zalman D, Dorman E, Yeshurun D, Odeh M. Prevention of prescription errors by computerized, on-line surveillance of drug order entry. Int J Med Inform 2005 ; 74 : 377-86.
- Plard, C., A. C. Joly, et al. (2006).
"Anticancéreux en unité de soins .Perception du risque par les infirmières." Gestions hospitalières Cahier n°197: 117-121.
- Pharmacie des HUG Genève. Maitrise de la fabrication en aseptique en milieu hospitalier. 6^{eme} édition mai 2008.
- Programme national contre le cancer pour la Suisse 2011-2015
- QUEBBEMAN E.J., HAMID A.A.R., HOFFMAN N.E., AUSMAN R.K.
Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home.Am. J. Hosp. Pharm., 1984,41: 1153-1156.
- Reason, J. (2004). "Beyond the organisational accident: the need for "error wisdom" on the frontline." Qual Saf Health Care 13 Suppl 2: ii28-33.
- Rohrbach, P., J. P. Collinot, et al. (1999). "Reconstitution centralisée des cytotoxiques en isolateur: incidence économique." J.Pharm.Clin 18: 273-6.
- Salariés, C. N. d. A. M. d. T. (2005). "La chimiothérapie en France en 2002: Organisation des soins et qualité de la prise en charge." Ed. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.
- SADGHIPOUR F, classification et conception des locaux de production. maitrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier. pharmacie des HUG, 2008 .

- Schmitt, E. "Iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription en chimiothérapie anticancéreuse." Actes du congrès -Troisièmes Journées du GERPAC - Toulouse-28-29 septembre 2000: 14 p.
- STUCKI C, hottes à flux laminaire d'air, isolateur : quelles applications. maîtrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier. pharmacie des HUG, 2008
- Sessink, P. J. (1992). "Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital.Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide andn ifosfamide in urine of exposed workes." Int . Arch. Occup. Environ. Health 64(2): 105-112.
- Sinègre, M., A. Bellanger-Pointereau, et al. (2006).
"Assistance Publique – Hôpitaux de Paris : plan cancer et pharmacies". Gestions Hospitalières: 681-690.
- Slama, C., J. Jerome, et al. (2005). "Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications."
Pharm World Sci 27(4): 339-43.
- Song, Y. and H. C. Lau (2004). "A periodic-review inventory model with application to the continous-review obsolescence problem." European Journal of Operational Researchb159: 110-120.
- STOLAR M.H., POWER L.A., VIELE C.S. Recommandations for handling cytotoxic drugs in hospitals.Am. J. Hosp. Pharm., 1983,40, 1163-71.
- TRISSEL L.A. Handbook on injectable drugs.
13" Ed, Amer. Soc. of Health System, 2005, 1645.
- Valanis, B. J., W. M. Vollmer, et al. (1999). "Occupational exposure to antineoplastic agents :self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists." J. Occup.Environ. Med. 41(8): 632-8.

- Womer R, Tracy E, Soo-Hoo W, Bickert B, Di Taranto S, Barnsteiner J. Multidisciplinary systems approach to chemotherapy safety: rebuilding process and holding the gains. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4705-12

- WAUGH W.N., TRISSEL L.A., STELLA V.J.
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

- Zernikow, B., E. Michel, et al. (1999). "Accidental iatrogenic intoxications by cytotoxic drugs:error analysis and practical preventive strategies." *Drug Saf* 21(1): 57-74.

Résumé :

La manipulation des cytotoxiques, notamment injectables, est un processus à haut risque toxique et iatrogénique qui constitue 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 au 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 anticancéreuses à l'hôpital. La problématique ici mise en évidence nous a conduits d'une part à décrire l'environnement et le processus suivi à la clinique Amine Zighout. D'autre part, en partant du préalable que la stabilité microbiologique est validée à, faire une analyse bibliographique de la stabilité des cytotoxiques utilisées à la clinique oncologique Amine Zighout afin de contribuer au projet d'élaboration du thésaurus de stabilité des préparations reconstituées et des reliquats dont un usage rationnel permettrait de réduire le gaspillage et la contamination de l'environnement. Par une méthode comparative des six paramètres qui influencent la stabilité à savoir : la composition excipientaire, la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution, les conditions de conservation et la concentration finale, entre la monographie de la stabilité donnée par Stabilis et la spécialité utilisée à la clinique, nous avons pu étudier la possibilité d'extrapoler les données bibliographiques de la stabilité physico-chimique pour les 15 spécialités utilisées à la clinique Amine Zighout.

Mots clés : Médicaments cytotoxiques, processus, stabilité physico-chimique, stabilité microbiologique, URCC.

ملخص:

إن التعامل مع مسممات الخلايا ولاسيما عن طريق الحقن هو عملية شديدة الخطورة وذات مخاطر علاجية المنشأ تهدد الصحة العامة من جهة اخرى حماية المريض من المخاطر الناجمة عن الاخطاء الدوائية أو الملوثات المنقولة عبر الحقن و/أو الملوثات العضوية المرتبطة بتحضير أدوية معقمة و من جهة أخرى حماية العاملين من المخاطر التي ينطوي عليها التعامل مع العلاج المضاد للسرطان في المستشفى. الإشكالية المطروحة هنا وقد أدت إلى تسليط الضوء لتقودنا من جهة إلى وصف البيئة والعمليات التي اتبعت في عيادة أمين زيغوت. ومن جهة أخرى بناءً اعتباراً ان الاستقرار الميكروبيولوجي محقق و القيام بتحليل ببليوغرافي عن تعقيم الادوية الموجودة في عيادته أمين زيغوت من أجل المساهمة في مشروع إعداد مذكرة لإستقرار المستحضرات المعاد تشكيلها و بواقي المستحضرات حيث ان الاستعمال العقلاني يساهم في تقليل من الاهدار و تلوث البيئي . وبالاستعانة بمنهجية مقارنة بين المؤشرات الستة التي تؤثر على الاستقرار وهي: تركيبة السواغات .الشكل الكيميائي للعنصر النشط , المحلول المذيب للتخفيف ، ظروف الحفظ والتركيز النهائي. بين منوغرافيا الاستقرار المقدمة من Stabilis و الاختصاصات الدوائية المستعملة في العيادة ، تمكنا من دراسة إمكانية إجراء مطابقة البيانات الببليوغرافية والاستقرار الفيزيائي الكيميائي ل 15 اختصاص دوائي في عيادة أمين زيغوت. الكلمات الرئيسية : أدوية مسممة للخلايا ، عمليات ، إستقرار فيزيائي-كيميائي ، إستقرار الميكروبيولوجي ، URCC.

Abstract:

The manipulation of cytotoxics, in particular injectable cytotoxics, is a high-risk toxic and iatrogenic process which constitutes a public health issue, on the one hand in terms of protecting the patient from the risks due to medication errors or to cross-contamination and/or bio-contamination associated with any preparation of sterile medicinal products and, on the other hand, in terms of protecting the personnel from the risks inherent in the manipulation of anticancer drugs in the hospital. The problem highlighted here led us to describe the environment and the process followed at the Amine Zighout clinic. On the other hand, starting from the premise that microbiological stability is validated, carry out a bibliographic analysis of the stability of the cytotoxics used at the Amine Zighout oncology clinic in order to contribute to the project for the development of the stability thesaurus of reconstituted preparations and leftovers whose rational use would make it possible to reduce waste and contamination of the environment. Using a comparative method of the six parameters that influence stability, namely : exipient composition, chemical form of the active ingredient, diluent solvent, storage conditions and final concentration, between the stability monograph given by Stabilis and the specialty used in the clinic, we were able to study the possibility of extrapolating the bibliographic data on physico-chemical stability for the 15 specialties to be used at the Amine Zighout clinic.

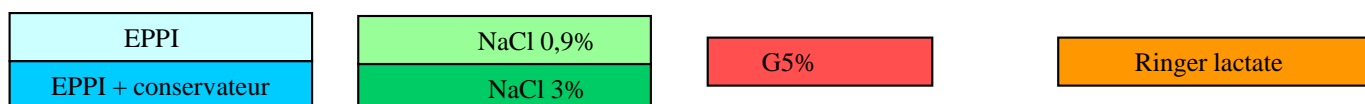
Keywords : Cytotoxic medicinal products, process, physico-chemical stability, microbiological stability, URCC.

Annexe :

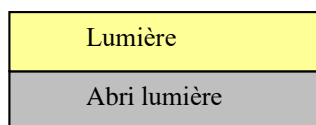
Des schémas synthésant l'ensemble des données de la stabilité physico-chimique sont proposés par **STABILIS** pour les spécialités cytotoxiques.

Le code couleur utilisé est le suivant.

- Solvants :

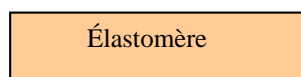


- Exposition à la lumière :

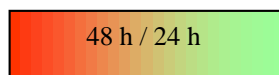
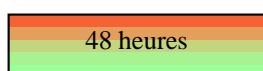


:

- Contenant :



Deux couleurs peuvent figurer 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).



Monographie :

Cyclophosphamide Endoxan®

Le cyclophosphamide est utilisé dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des aénocarcinomes mammaires, le traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes. A forte dose, il est indiqué dans le conditionnement des allo et autogreffes médullaires. Endoxan® est également utilisé dans le traitement de pathologies non cancéreuses telles que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux pour ses propriétés immunosuppressives.

Synthèse des données de stabilité d'Endoxan®

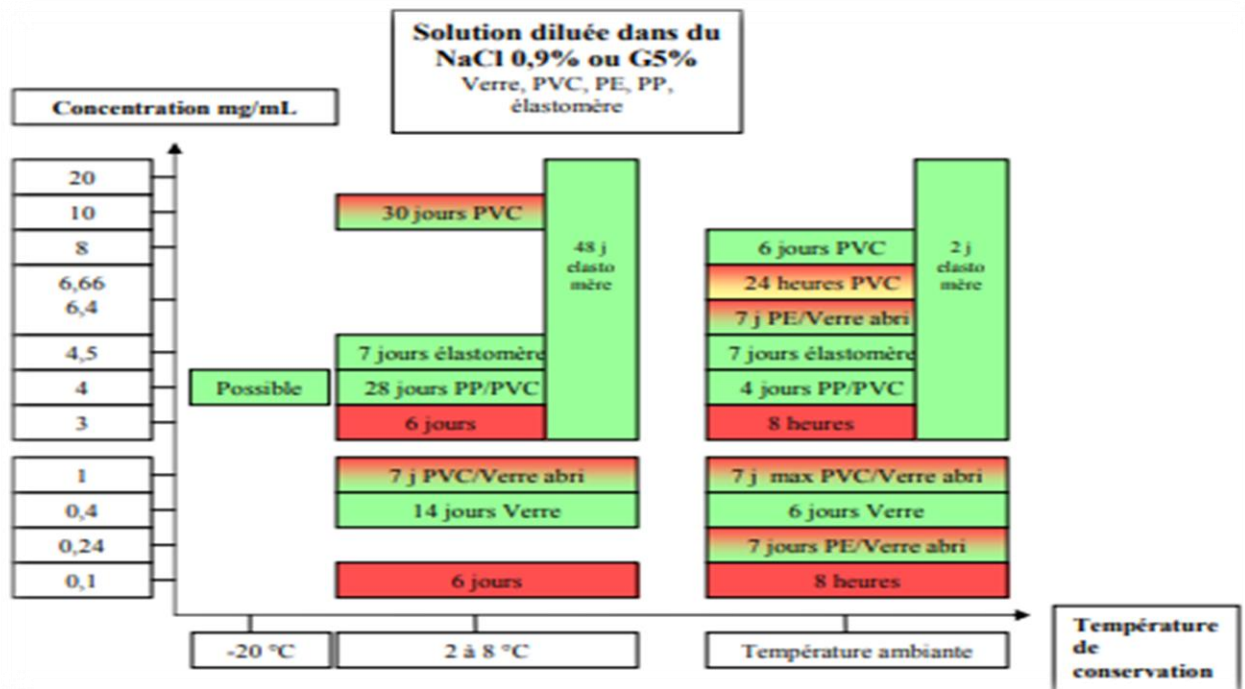


Figure 27 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Endoxan®

Ifosfamide Holoxan® :

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.

Synthèse des données de stabilité d'Holoxan® :

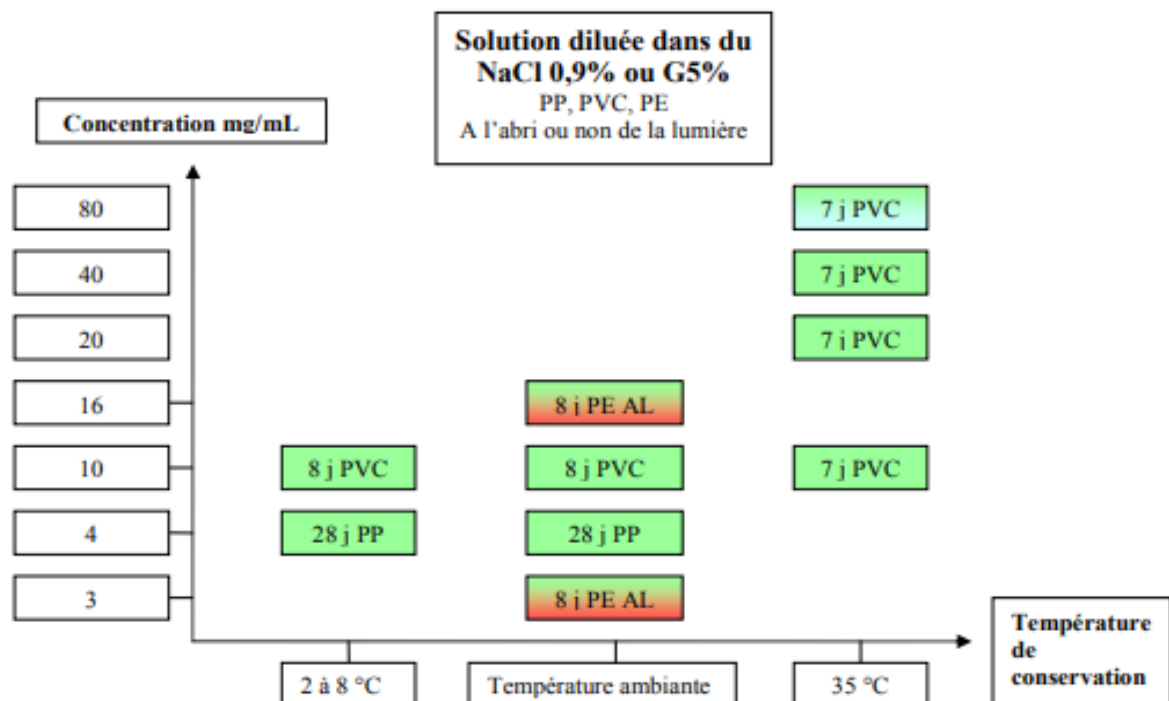


Figure 28: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Holoxan®

Cisplatine Cisplatyl®:

Généralités :

Les indications du cisplatine sont nombreuses, ce médicament est souvent utilisé en polychimiothérapie 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.

Synthèse des données de stabilité de cisplatine® :

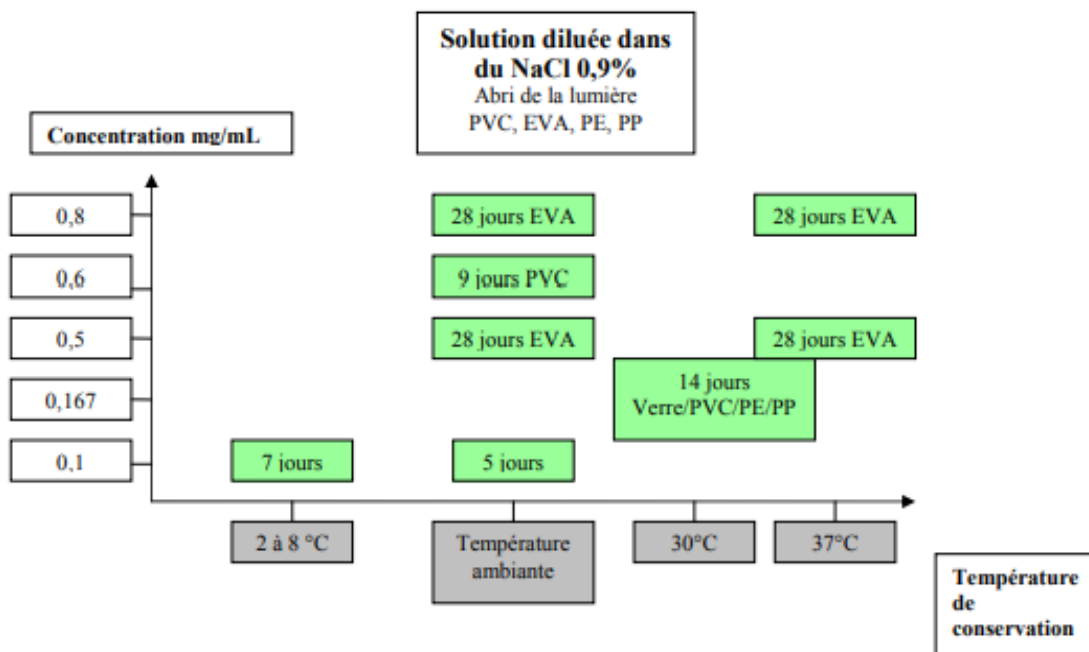


Figure 29: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de cisplatine®

Carboplatine Paraplatine® :

Généralités :

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

Synthèse des données de stabilité de carboplatine® :

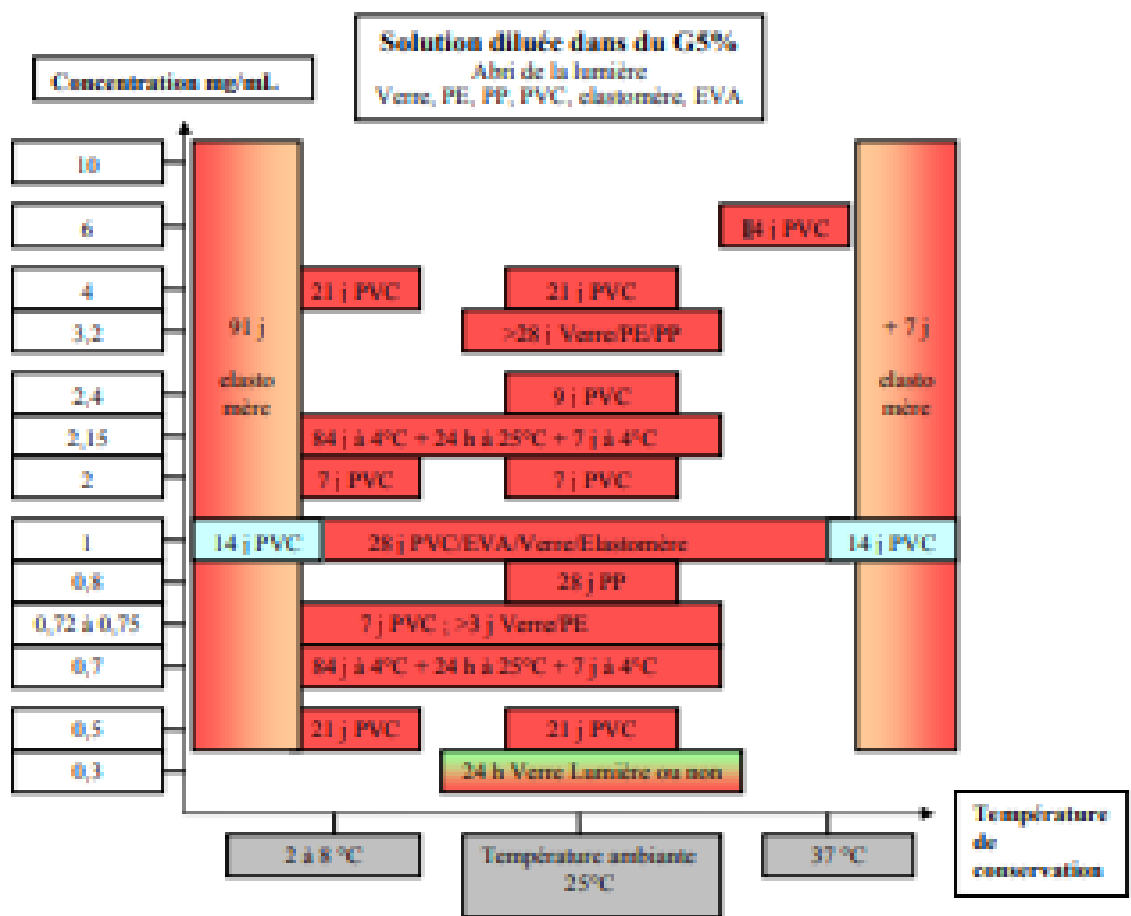


Figure 30 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de carboplatine®

Oxaliplatine Eloxatine® :

Généralités :

Dans le cadre de l'AMM, l'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du côlon du stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale et le traitement des cancers colorectaux métastatiques. L'oxaliplatine possède également d'autres indications dans le cadre de PTT élaborés par l'InCA [4, 5]: carcinomes des voies biliaires (en association avec la gemcitabine) : protocole GEMOX, cancers gastriques localement avancés ou métastatiques, et cancer colorectal métastatique en 1ère ligne, en association avec l'irinotecan et le 5-fluorouracile (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).

Synthèse des données de stabilité d'oxaliplatine® :

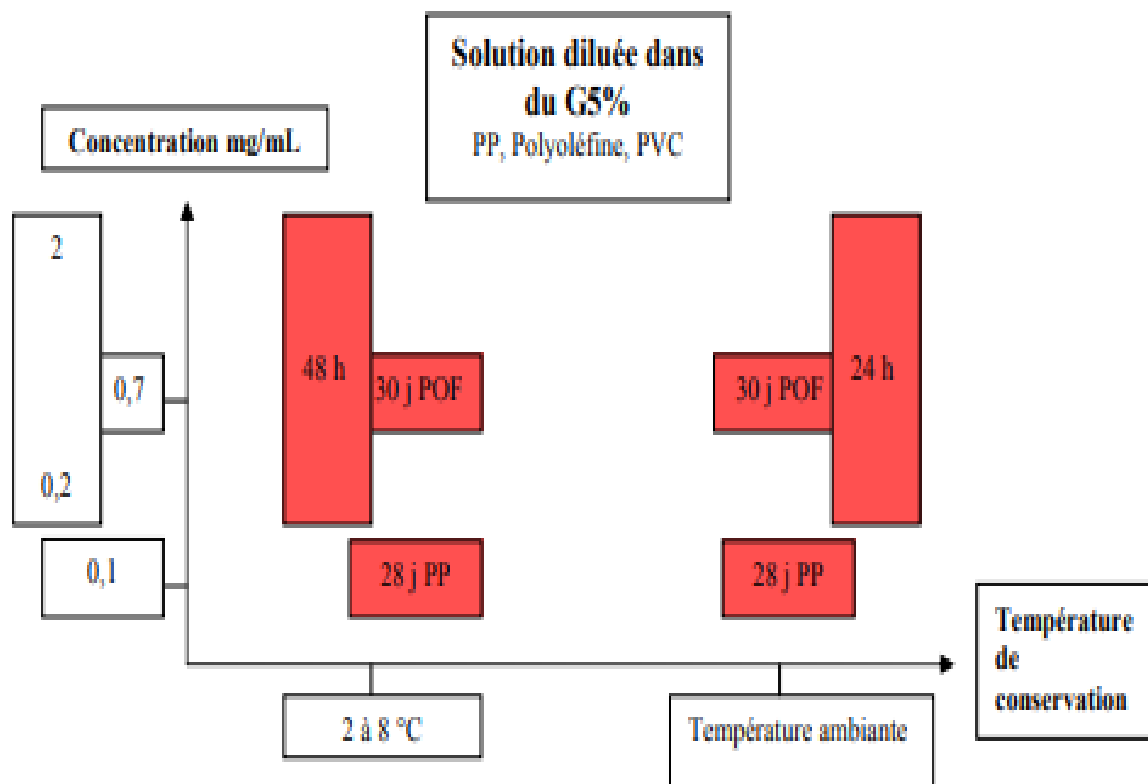


Figure 31 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'oxaliplatine ®

Dacarbazine Deticène®:

Généralités :

Ce médicament est indiqué dans le traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte, des mélanomes malins, des lymphomes hodgkiniens de l'adulte, des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte.

Synthèse des données de stabilité de Deticène® :

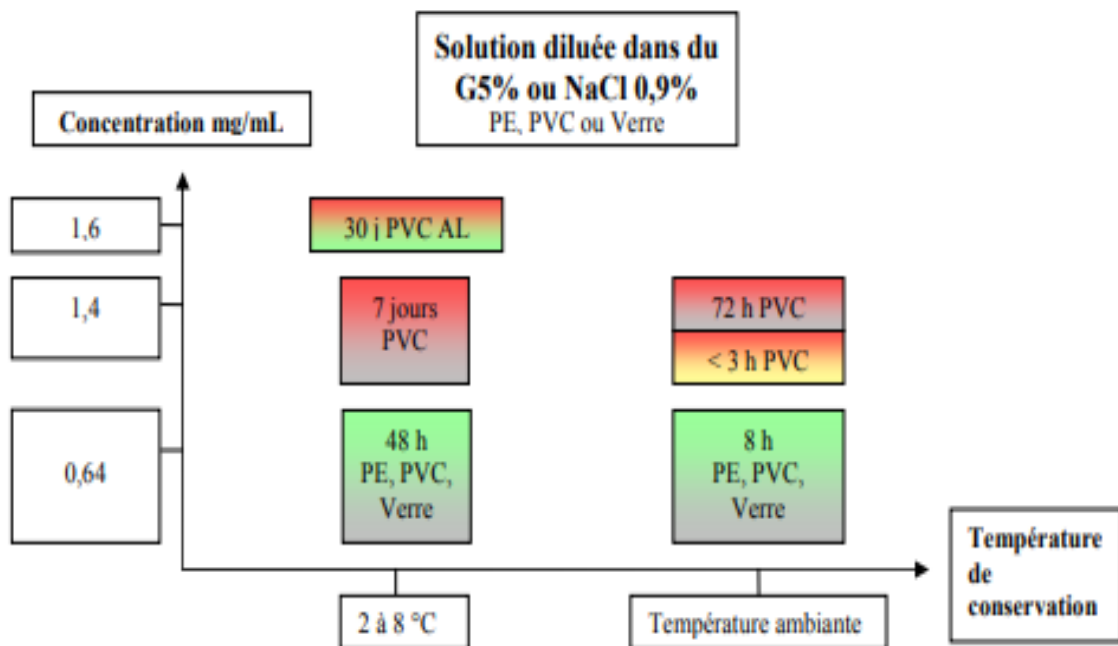


Figure 32: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Deticène®

Mitomycine C Amétycine®

Généralités :

Ce médicament est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du colon, du rectum, du sein et leurs métastases.

Synhèse des données de stabilité des solutions diluées d'Amétycine® :

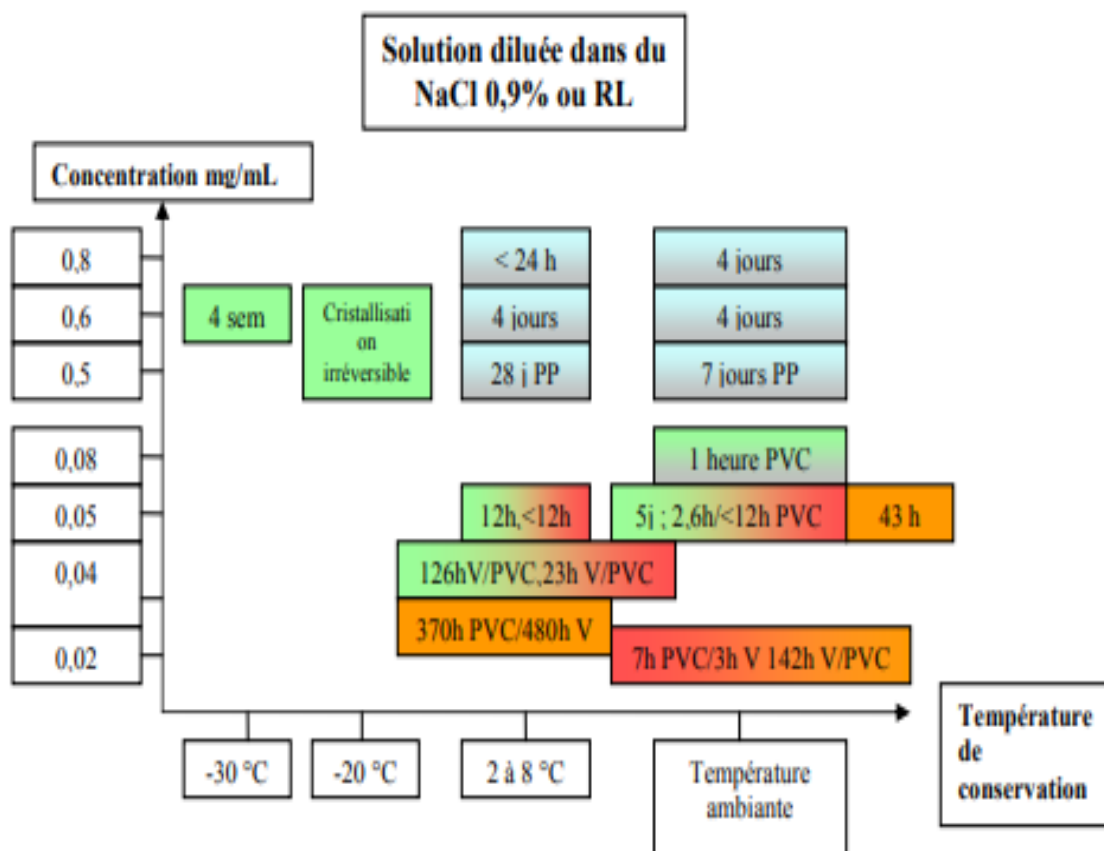


Figure 33 : Synhèse des données de stabilité des solutions diluées d'Amétycine®

Doxorubicine ou Adriamycine Adriblastine® :

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

Synthèse des données de stabilité de doxorubicine ®:

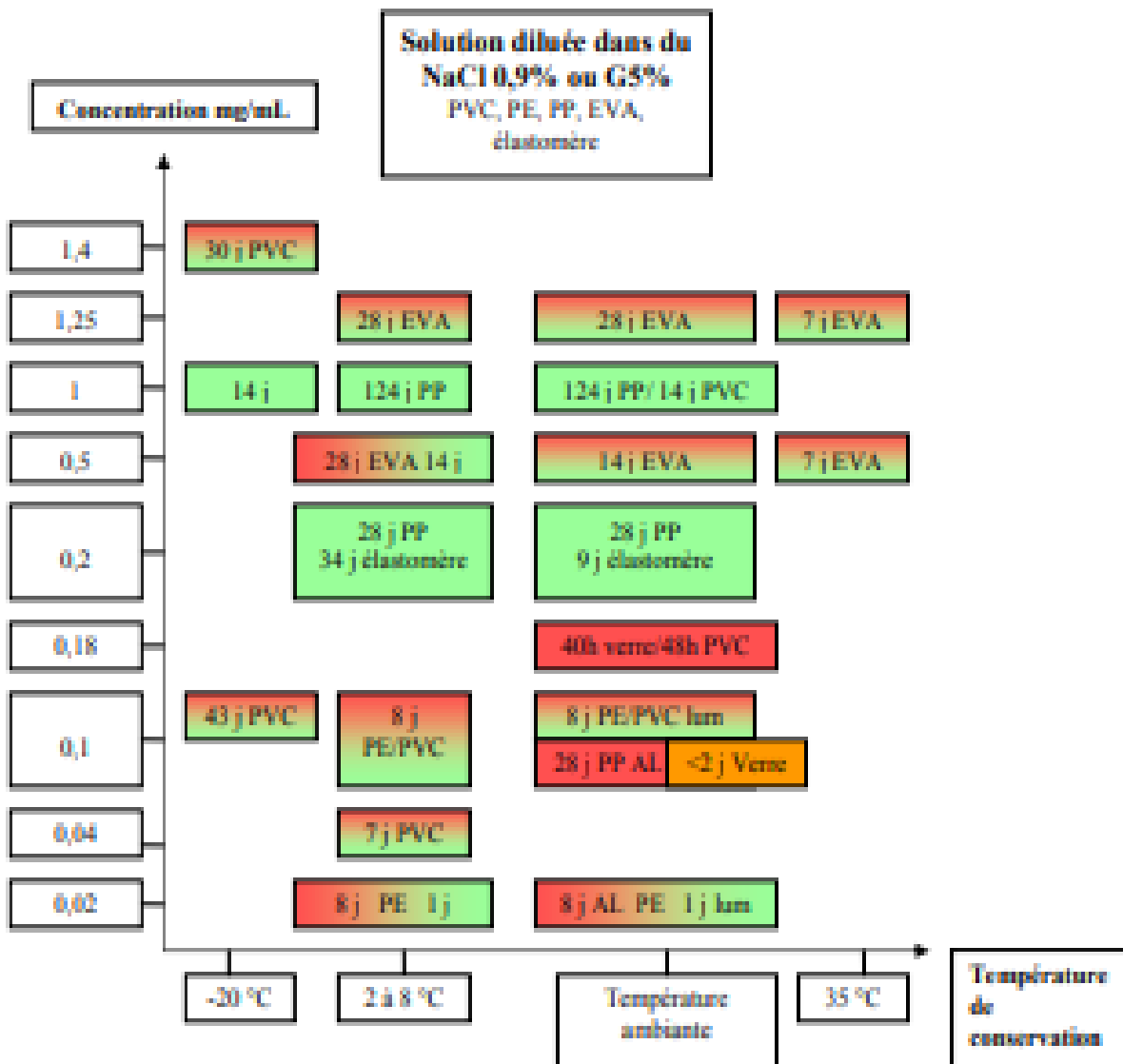


Figure 34 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de doxorubicine ®

Bléomycine Bleomycine Bellon® :

Généralités :

La bléomycine est un antibiotique radiomimétique. C'est un mélange de glycopeptides provoquant des cassures mono et bicaténares de l'ADN, elle inhibe ainsi la division cellulaire.

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

Synthèse des données de stabilité de Bléomycine Bellon® :

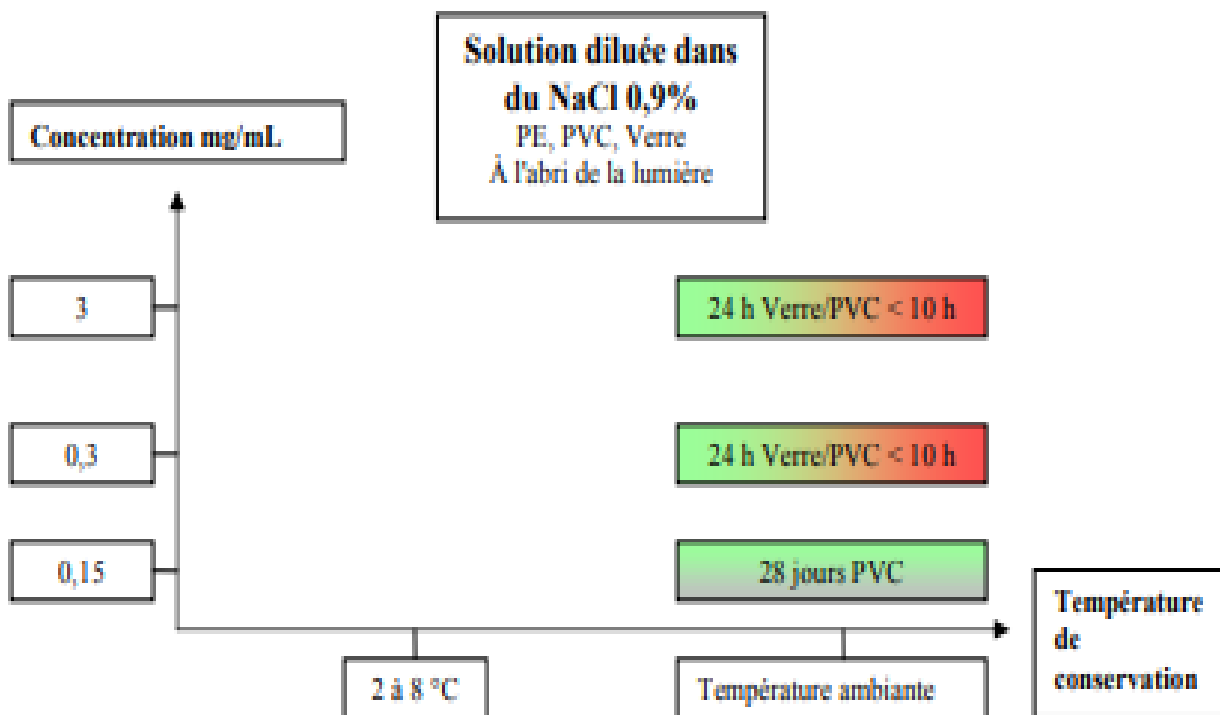


Figure 35 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Bléomycine Bellon®

Fluorouracile® :

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.

Synthèse des données de stabilité de 5 Fluorouracile®:

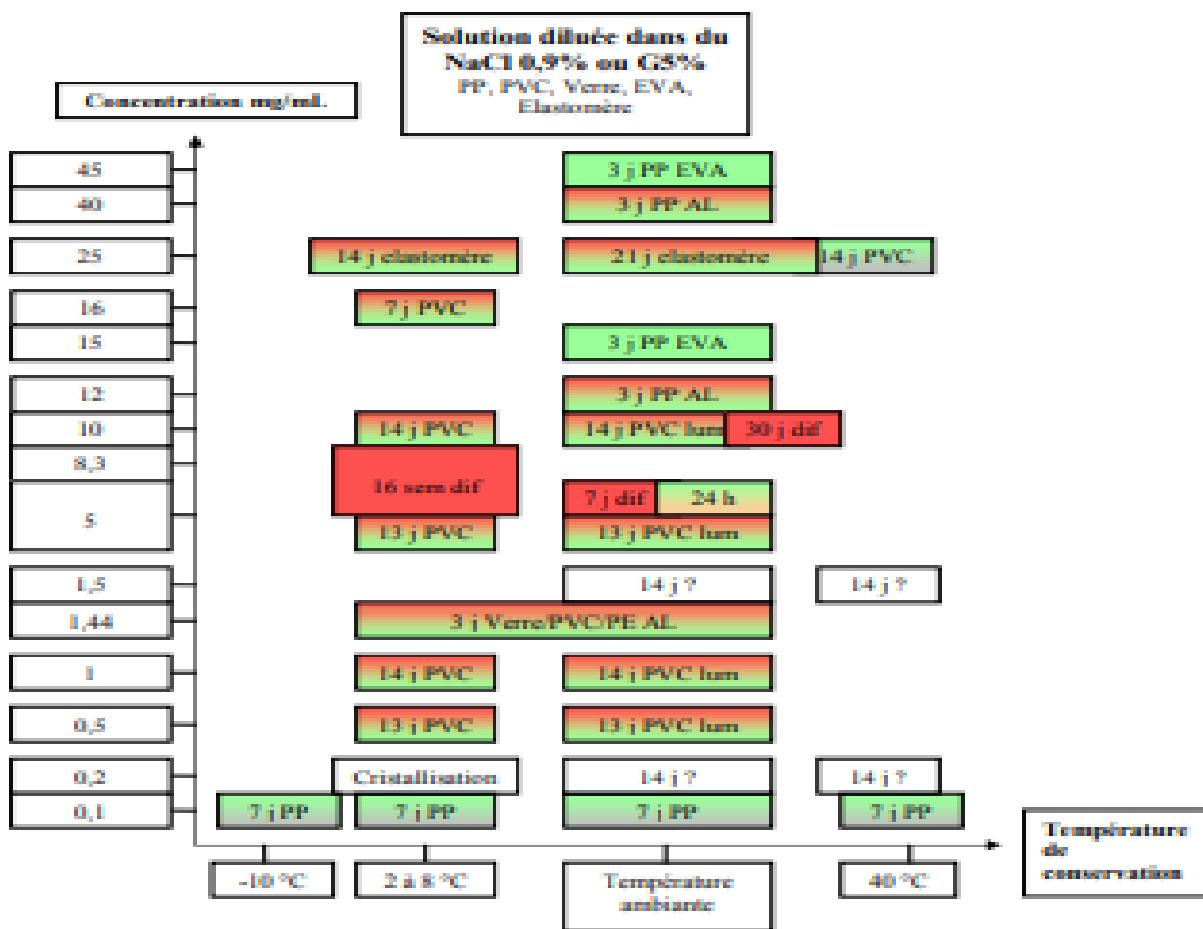


Figure 36: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de 5 Fluorouracile®

Etoposide Vepeside® :

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.

Synthèse des données de stabilité d'étoposide® :

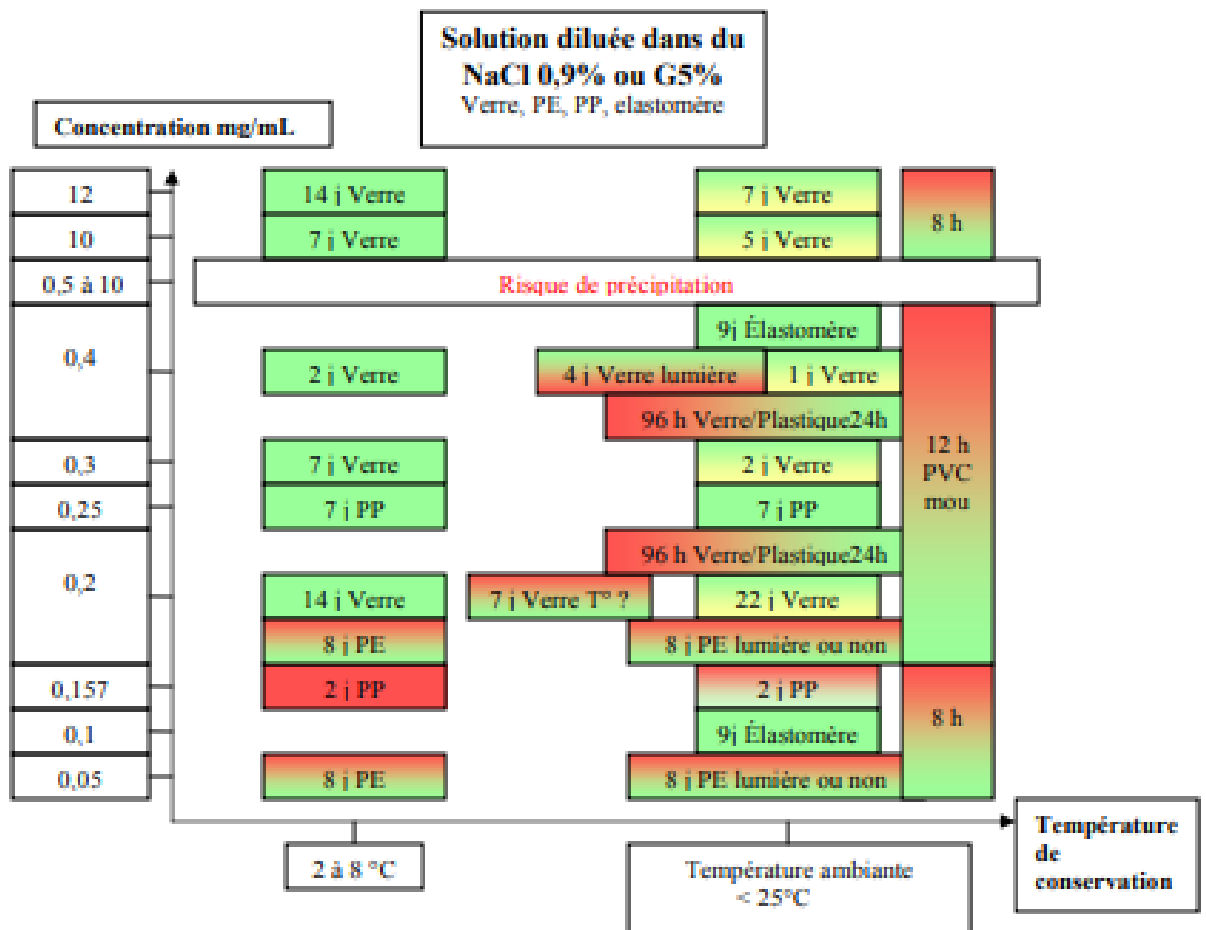


Figure 37: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'étoposide ®

Docetaxel Taxotère® :

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 à la doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette affection,
- en association au cisplatine, dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette affection,
- en association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline,
- en association à la prednisone ou à la prednisolone, dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant, DCI Docetaxel Nom déposé Taxotère® Laboratoires Sanofi Aventis
- 191 - en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, dans le traitement du cancer du sein opérable, chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire, - en association au trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique,
- en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique,
- en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures. De plus dans le cadre de PTT [3-5] le docétaxel peut également être utilisé :

- en association avec le 5-FU et le cisplatine, dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'œsophage chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (75 mg/m² toutes les 3 semaines),

- dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résecable ou métastatique en première ligne de chimiothérapie en association à la gemcitabine ou carboplatine en cas de contre-indication documentée au cisplatine,

- en situation adjuvante, dans les cancers du sein N+, - en situation adjuvante, dans les cancers du sein N-, protocole TAC ou TC.

Synthèse des données de stabilité de Taxotère® :

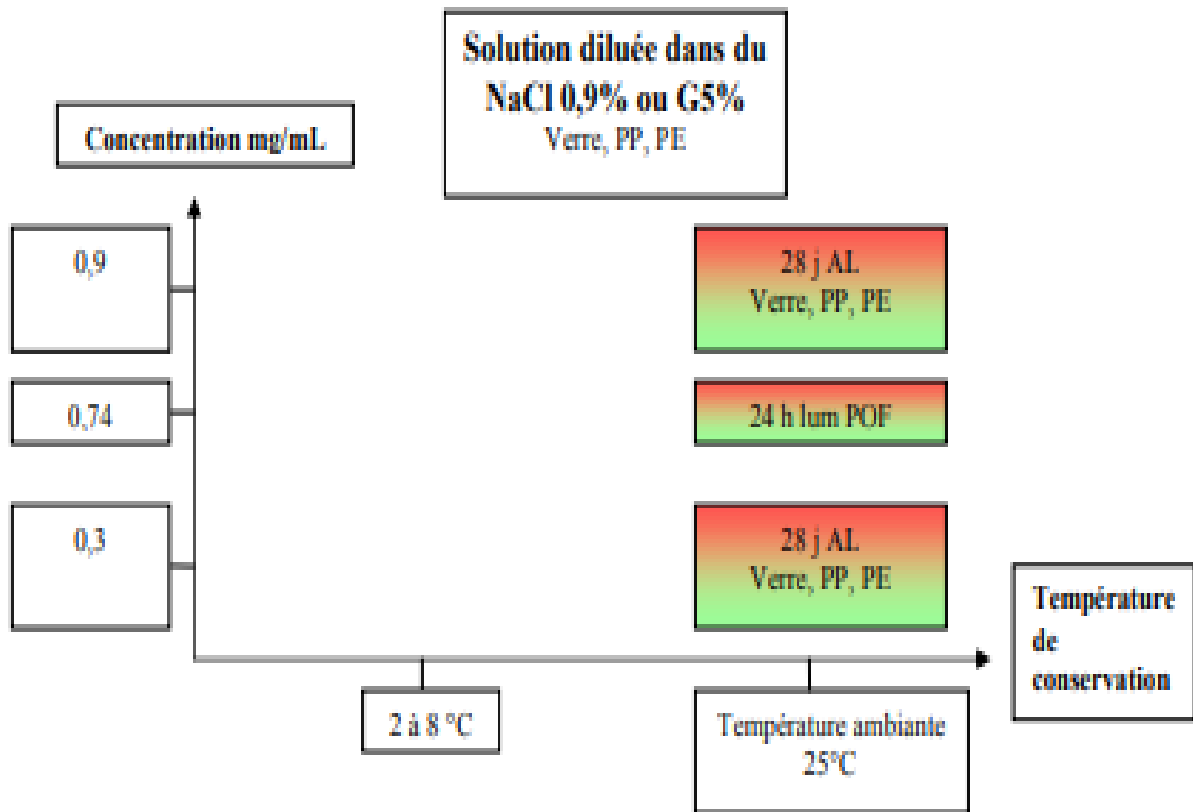


Figure 38 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de Taxotère®

Paclitaxel Taxol®, Paxene® :

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,

- dans 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,

- dans le traitement du carcinome du sein en adjuvant avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide,

- dans 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+,

- dans le traitement du carcinome du sein métastatique pour les patientes en échec ou non candidates au traitement classique à base d'anthracyclines,

- dans 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,

- dans le traitement du sarcome de Kaposi avancé lié au sida en échec à la chimiothérapie classique (anthracyclines liposomales). De plus, dans le cadre de PTT [3, 5], on peut aussi l'utiliser :

- dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résecable ou non opérable en association à la radiothérapie (radio-chimiothérapie concomitante),

- dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en première ligne en association au carboplatine ou à la gemcitabine en cas de contre-indication documentée au cisplatine,

- dans les cancers du sein en situation métastatique en schéma hebdomadaire, DCI Paclitaxel Nom déposé Taxol® Laboratoires Bristol Myers Squibb Génériques Paxene® (Faulding) Dakota, Ebewe, Merck Ratiopharm, Sandoz, Teva 196

- dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante en schéma hebdomadaire

Synthèse des données de stabilité de paclitaxel ®:

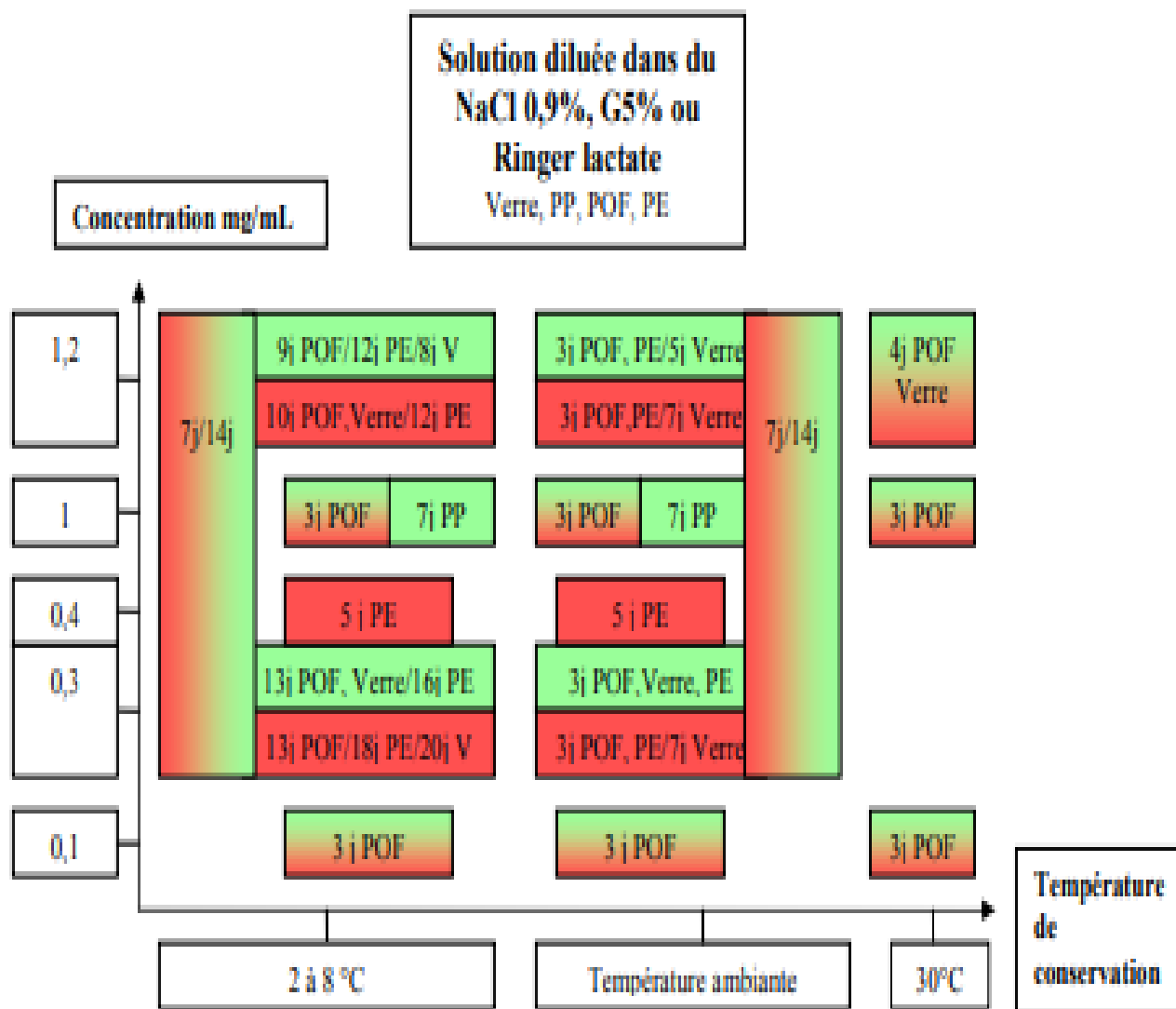


Figure 39 : Synthèse des données de stabilité des solutions diluées de paclitaxel®

Doxorubicine ou Adriamycine Adriblastine®:

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.

Synthèse des données de stabilité d'Adriblastine®:

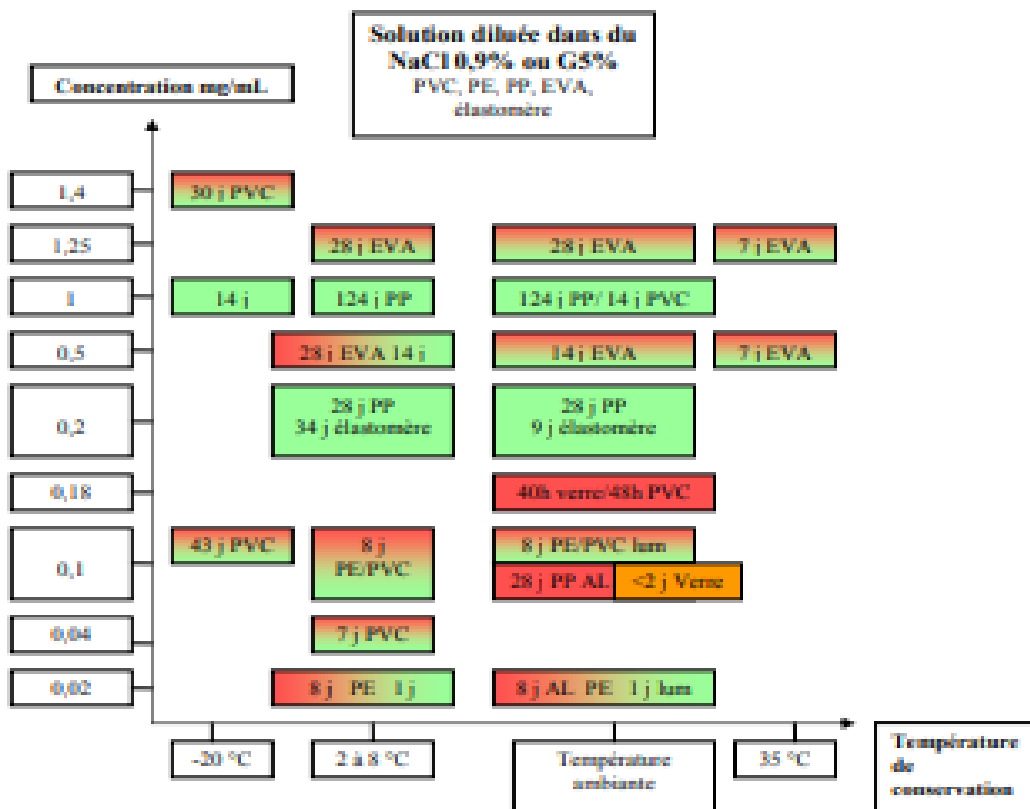


Figure 40: Synthèse des données de stabilité des solutions diluées d'Adriblastine®