

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

UNIVERSITE
SAAD DAHLAB BLIDA
FACULTE DE MEDECINE



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

PROFIL DE CONSOMMATION DES ANTICANCÉREUX

Expérience du CHU de Blida.

Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : septembre 2017.

Présentée par :

- LOUZ Fouziya
- RIBOUH Fatma zohra

Devant le jury :

- Présidente : Dr. BENAZIZ Ouarda, Maître assistante en pharmacie galénique.
- Examineur 1 : Dr. DJELLOULI Salim, Maître assistant en pharmacologie.
- Examinatrice 2 : Dr. GUERFI Bahdja, Maître assistante en pharmacie chimique.
- Promotrice : Dr. ARAR Karima, Maître assistante en pharmacognosie.
- Co-promotrice : Dr. AOUIZ Assia, Résidente en pharmacognosie.

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur le Dr. Arar, son précieux conseil et son aide durant toute la période de travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leur propositions .

Nos remerciements vont au corps professoral et administratif du département de pharmacie de l'université de Blida, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à Mme AOUIZ qui nous a contribué à l'élaboration de ce travail.





Dédicace

Merci d'Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu' au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire " Ya Kayoum "

Je dédie ce modeste travail....

A la mémoire de mon père et ma mère.

Autant de phrases aussi expressives soient elle ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier, je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, et j'ai dit Allah yerhmek Papa, Allah Yahafdek Mama.

Une spéciale dédicace à mon mari Mohammed qui m'a toujours encouragé.

A mes chers frères et mes adorables sœurs.

A toute ma famille.

A toute ma belle famille.

A mon binôme Fouziya

Qui a partagé tous le travail. Qui a supporté mon humeur au moment de stress.

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

Fatma zohra





Dédicace

Merci d'Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu' au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire " Ya Kayoum "

Je dédie ce modeste travail...

A ma mère et mon père.

Autant de phrases aussi expressives soient elle ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier, je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A mes chers frères et mes adorables sœurs.

A toute la famille LOUZ.

*A mon binôme Fatma zohra
qui a partagé tous le travail. Qui a supporté mon humeur au
moment de stress.*

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

Fouziya



LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Critère de distinction entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes.....	9
Tableau 2 : Présentation des différents types de tumeurs en fonction du tissu d'origine tumoral.....	10
Tableau 3 : Entrée des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016.....	58
Tableau 4 : Sorties des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016.....	60
Tableau 5 : Consommation annuelle des produits par service	65
Tableau 6 : Consommation annuelle des anticancéreux par classe dans le service d'oncologie.....	66
Tableau 7 : Consommation annuelle des antimétabolites	68
Tableau 8 : Présentation des consommations mensuelles des antimétabolites en 2015.....	72
Tableau 9 : Présentation des consommations mensuelles des antimétabolites en 2016.....	73

LISTE DES FIGURES

Liste des figures :

Figure 1 : Cycle cellulaire.....	5
Figure 2 : Différentes étapes de la cancérogenèse.....	7
Figure 3 : Schéma général de l'organisation tissulaire d'un organe.....	9
Figure 4 : L'immunothérapie active et passive .L'immunothérapie a pour but de stimuler le système immunitaire des patients.....	14
Figure 5: Les récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille de HER.....	16
Figure 6: Les anticorps monoclonaux à usage humain.....	17
Figure 7 : Structure chimique du Capécitabine.....	33
Figure 8 : Structure chimique du Gemcitabine.....	36
Figure 9 : Structure chimique du Fluoro-uracile.....	38
Figure 10 : Structure chimique du Pémétréxed disodique.....	40
Figure 11 : Schéma des systèmes d'approvisionnement pharmaceutiques.....	45
Figure 12 : Présentation des entrées des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016.....	59
Figure 13 : Présentation des sorties des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016.....	61
Figure 14 : Consommation des produits par service en 2015 et 2016.....	64
Figure 15 : Consommation annuelle des anticancéreux par classe.....	67
Figure 16 : Consommation annuelle des antimétabolites.....	69
Figure 17 : Présentation de la consommation mensuelle du capécitabine 500 mg pour 2015-2016.....	74
Figure 18 : Présentation de la consommation mensuelle du Fluoro-uracile 250 mg pour 2015-2016.....	75
Figure 19 : Présentation de la consommation mensuelle du Fluoro-uracile 500 mg pour 2015-2016.....	76
Figure 20 : Présentation de la consommation mensuelle du Fluoro-uracile 1000 mg pour 2015-2016.....	77
Figure 21 : Présentation de la consommation mensuelle du gemcitabine 200 mg pour 2015-2016.....	78

LISTE DES FIGURES

Figure 22 : Présentation de la consommation mensuelle du gemcitabine 1 g pour 2015-2016.....	79
Figure 23 : Présentation de la consommation mensuelle du Pémétrexed disodique 500 mg pour 2015-2016.....	80

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations :

- AAS** : Acide acétylsalicylique.
- Acmo** : Anticorps monoclonaux.
- ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ARN** : Acide ribonucléique.
- BPP** : Bonne Pratique de Préparation.
- C°** : Degré Celsius.
- CHU** : Centre hospitalo-universitaire.
- C_{max}** : Concentration plasmatique maximale.
- CMM** : Concentration mensuelle moyenne.
- CTP** : Cytidine 5- triphosphate.
- DCI** : Dénomination Commune International.
- DHFR** : Dihydrofolate réductase.
- 5' DFUR** : 5'Déoxy-5fluorouridine.
- 5-FU** : 5-Fluoro-uracile.
- GARFT** : Glycinamide ribonucléotide formyltransférane.
- HAD** : Hôpital à domicile.
- HAS** : Haute Autorité de Santé.
- INR** : International Normalised Ratio « rapport international normalisé ».
- ITK** : Inhibiteur de Tyrosine Kinase.
- IV** : Intra Vineuse.
- LCR** : Liquide céphalo-rachidien.
- MDR** : Multiple drug résistance.

LISTE DES ABREVIATIONS

6-MP :	6-Mercaptopurine.
MTX :	Méthotrexate.
N :	Azote.
Na Cl :	Chlorure de sodium.
O :	Oxygène.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
ORL :	Oto-rhino-laryngologie.
PC :	Périodicité des commandes.
PCH :	pharmacie centrale des hôpitaux.
PL :	Délais de livraison.
PPS :	Programme personnalisée de soins.
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur.
PVC :	Polychlorure de vinyle.
Qc :	Quantité à commander.
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
RTK :	Récepteur à activité Tyrosine Kinase.
SM_{ax} :	Stock maximum.
SM_i :	Stock minimum.
S_r :	Stock de roulement.
SS :	Stock de sécurité.
TS :	Thymidine Synthétase.
ZAC :	Zone d'Atmosphère Contrôlée.

TABLE DES MATIERES

Table des matières :

Remerciements.....	II
Dédicace.....	III
Liste des tableaux	V
Liste des figures.....	VI
Liste des abréviations	VIII
Introduction générale.....	1
<u>Partie théorique</u>	
Chapitre 1: Généralités sur le cancer.	
1.1. Historique.....	3
1.2. Définition.....	3
1.3. Processus de cancérisation.....	4
1.4. Tumeurs.....	8
1.4.1. Tumeur bénigne	8
1.4.2. Tumeur maligne ou cancer	8
1.5. Classification des cancers.....	9
1.6. Traitements du cancer	10
1.6.1. Chirurgie.....	11
1.6.2. Radiothérapie.....	11
1.6.3. Traitement médicaux.....	13
1.6.3.1. Chimiothérapie	13
1.6.3.2. Hormonothérapie.....	13
1.6.3.3. Immunothérapie	14
1.6.3.4. Thérapie ciblée	15
Chapitre 2 : Chimiothérapie anticancéreuse.	
2.1. Historique.....	18
2.2. Définition.....	18

TABLE DES MATIERES

2.3. Classification des médicaments anticancéreux.....	18
2.4. Toxicité de la chimiothérapie.....	21
2.5. Traitement par chimiothérapie.....	27
2.5.1. Choix du protocole.....	27
2.5.2. Chronologie.....	27
2.5.3. Choix des associations des médicaments	29
2.5.4. Doses et voies d'administration.....	29
2.6. Chimiothérapie à l'hôpital	30
2.7. Chimiothérapie ambulatoire	31
Chapitre 3 : Etude monographique des antimétabolites.	
3.1. Définition.....	33
3.2. Etude monographique.....	33
3.2.1. CAPICITABINE.....	33
3.2.2. GEMCITABINE.....	36
3.2.3.5 FLUORO-URACILE.....	38
3.2.4. PEMETREXED DISODIQUE.....	40
3.3. Destruction du médicament.....	42
Chapitre 4 : Recommandation et gestion des médicaments anticancéreux.	
4.1. Recommandation des médicaments anticancéreux	43
4.2. Gestion des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.....	44
4.2.1. Approvisionnement de la pharmacie en médicaments anticancéreux.....	44
4.2.2. Dispensation et distribution des médicaments anticancéreux.....	51
<u>Partie Pratique</u>	
1. Introduction et objectif	54
2. Matériel et méthode.....	55
3. Résultat et discussion	57

TABLE DES MATIERES

3.1. Première partie : Présentation des entrées et sorties annuelles des médicaments par classe thérapeutique	57
3.1.1. Entrées et sorties des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016.....	58
3.1.1.1. Présentation des données	58
3.1.1.2. Discussion et interprétation.....	62
3.2. Deuxième partie : La consommation annuelle des antimétabolites dans le service d'oncologie	63
3.2.1. Présentation de consommation annuelle par service.....	63
3.2.1.1. Présentation des données.....	63
3.2.1.2. Discussion et interprétation.....	65
3.2.2. Présentation de consommation annuelle des anticancéreux par classe dans le service d'oncologie	65
3.2.2.1. Présentation des données.....	65
3.2.2.2. Discussion et interprétation.....	68
3.2.3. Présentation de consommation annuelle des antimétabolites	68
3.2.3.1. Présentation des données.....	68
3.2.3.2. Discussion et interprétation.....	70
3.3. Troisième partie : Présentation de la consommation mensuelle des antimétabolites	71
3.3.1. Présentation des données.....	72
3.3.2. Discussion et interprétation.....	81
4. Recommandation	82
Conclusion générale.....	84
Références bibliographiques	85
Annexes.....	X
Résumé.....	XI

Introduction générale :

« Existe-t-il pour l'homme un bien plus précieux que la santé ? » A travers cette question, Socrate nous invite entre autres, à réfléchir sur les bonnes mesures de préventions, de diagnostic et de traitement des diverses maladies. Parmi les maladies les plus graves au monde, et qui met la santé de l'homme en un véritable danger, le cancer. En effet il a été longtemps considéré comme incurable. Aujourd'hui, de nombreux cancers sont guéris ou vécus comme une maladie chronique grâce aux avancées spectaculaire de la médecine et il n'est reste pas moins le plus grand fléau mondial du siècle. Effectivement, dans le monde, plus de 11 millions de personnes sont diagnostiquées avec un cancer et environ 7,6 millions de personnes meurent du cancer chaque année ».

Le cancer est une maladie décrite depuis l'antiquité qui désigne en fait un groupe de maladies très différentes les unes des autres. Cette grande diversité explique en partie la difficulté à trouver un remède efficace. Le traitement du cancer requiert plusieurs stratégies : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie qui est utilisée pour traiter de nombreux cancers par les substances chimiques mais elle est souvent hautement toxique. Cette toxicité est un enjeu majeur de santé publique et constitue une réelle problématique pour chaque établissement de santé en terme de protection du personnel et de l'environnement et en terme de sécurité du patient.

Suite à la classification législative des antitumoraux comme étant des produits toxiques appartenant à la liste I, et donc ils suivent la réglementation des médicaments contenant des substances vénéneuses.

Contrairement à notre pays dont il y a peu de texte législatif, plusieurs pays développés ont établi des règles pour prévenir les risques liés à la manipulation des cytotoxiques considérés comme des médicaments dangereux qui peuvent provoquer des effets cancérogènes, mutagènes ou effets sur la descendance.

La gestion des médicaments anticancéreux est une lourde tâche pour les personnes qui en la charge. C'est une nécessité dans les pays où les pénuries sont chroniques. Les conditions climatiques et géographiques sont défavorables et plus particulièrement quand les ressources financières sont limitées. Gérer les médicaments anticancéreux c'est assurer une gestion rationnelle des stocks de médicaments essentiels au niveau d'un dépôt pharmaceutique.

Dans le cadre de la contribution à l'amélioration de la prise en charge des patients cancéreux, nous avons effectué une étude sous le thème " Profil de consommation des anticancéreux", où on a pris les antimétabolites comme échantillon représentatif de la vaste gamme des anticancéreux disponible au niveau de la pharmacie principale de CHU Frantz Fanon de Blida. C'est une classe des médicaments qui caractérise par une consommation importante, la cherté, la toxicité, et parfois la non disponibilité même au PCH donc il faut les demander au fournisseur.

INTRODUCTION GENERALE

L'objectif principal étant d'évaluer la situation actuelle de consommation des anticancéreux notamment les antimétabolites, ainsi que de comparer leur flux entre deux années successive 2015 et 2016, de ce fait nous avons essayé de rassembler un maximum d'informations concernant cette gamme et d'analyser ses contraintes.

Notre étude nous a permis de ressortir les difficultés et les problèmes liés à la consommation des anticancéreux ainsi la toxicité de ces derniers.

Enfin, nous avons proposé des solutions et des recommandations dont le but est d'améliorer un secteur de santé d'importance primordiale.

Notre thèse comporte deux parties, la première est théorique, elle est divisée en quatre chapitre qui comprennent : généralité sur le cancer, la chimiothérapie anticancéreuse, étude monographique des antimétabolites, et législation et gestion des anticancéreux.

La deuxième partie, pratique, elle s'agit d'une étude rétrospective durant les deux années 2015 et 2016, qui englobe la présentation des données chiffrées relatives aux mouvements (entrées et sorties) des médicaments anticancéreux récoltés au niveau de la pharmacie centrale de CHU Frantz fanon de Blida, ainsi que l'analyse et l'interprétation de ces données.

Dans un premier temps nous avons effectué une comparaison entre les mouvements annuels des anticancéreux au sein de l'établissement.

Ensuite nous avons étudié la consommation annuelle des antimétabolites dans le service d'oncologie.

Enfin, nous avons approfondi les données de consommation mensuelle de chaque antimétabolite a par.

Partie théorique

Chapitre 1 :

Généralités sur le

cancer

1.1. Historique :

L'histoire de la pathologie cancéreuse est très ancienne. Sur quelques momies égyptiennes datant de la cinquième dynastie (environ 2500 ans avant Jésus Christ).

C'est Hippocrate le père de la médecine grecque, qui donna son nom à la maladie : le mot « cancer » vient du latin grec « karkinos » qui signifie « crabe » ou « pince » et d'où dérive « carcinome » (autre dénomination du cancer). Hippocrate s'appuyait sur la « théorie des humeurs », théorie qui prévaudra jusqu'au milieu du dix - septième siècle.

Celle-ci expliquait la plupart des maladies, et notamment les cancers, par un déséquilibre entre les quatre substances de l'organisme : la lymphe, le sang, la bile jaune produite par le foie et la bile noire, supposée produite par la rate.

C'est cette dernière humeur qui, selon la théorie, était responsable des cancers.

En 1853, Rodolf Virchow (Médecin et homme politique allemand) en se basant sur l'étude microscopique des tissus humains pathologiques, affirma que toute cellule vient d'une autre cellule, En d'autre terme, un cancer vient de la prolifération d'une cellule initiale, dérivant elle-même d'une cellule normale, ce qui implique de supprimer toutes les cellules cancéreuses de l'organisme pour permettre la guérison. Le caractère monoclonal des cancers, venait d'être découvert. [25]

1.2. Définitions :

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules aboutissant à la formation d'une tumeur qui a tendance à envahir les tissus environnants et à se disséminer loin de son site initial.

Le cancer va donc se présenter comme une maladie générale d'évolution complexe, dominée par la variabilité dans le temps et dans l'espace de relations particulières entre les cellules cancéreuses et celles de l'hôte qui les contient, sinon qui les héberge.

Le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire. [29]

Selon l'OMS :

Le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes.

L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique. Les métastases sont la principale cause de décès par cancer. [45]

1.3. Processus de cancérisation :

1.3.1. Cycle cellulaire :

La multiplication des cellules est indispensable à la croissance du corps humain en début de vie afin de permettre le développement des différents organes et tissus.

Ce processus intervient aussi tout au long de notre vie pour réparer ou remplacer des cellules vieillissantes ou endommagées car leur durée de vie varie et est propre à chaque type de cellule. [20]

Il s'agit pour une cellule mère de former deux cellules filles qui lui sont identiques. Ce mécanisme très complexe nécessite une régulation par un grand nombre de protéines permettant la succession précise des différents étapes du cycle cellulaire. certaines anomalies de la régulation de la division cellulaire peuvent apparaître : la cellule devient alors « cancéreuse ». [2]

Un cycle cellulaire est constitué de deux phases : une phase active et une phase de repos.

La phase de repos est appelée G_0 . Les cellules sont susceptibles de rentrer en cycle actif et elles maintiennent un métabolisme minimal. (Très variable, plus une tumeur est différenciée, plus le temps de doublement est long.)

La phase active est séparée en quatre phases :

- ✓ G_1 : correspond à la période qui suit la mitose, elle assure la synthèse d'ARN messagers codant pour les protéines cellulaires essentielles. (moins de 3 heures)
- ✓ S : est une phase de synthèse d'ADN qui permet le doublement de la quantité d'ADN. (8 à 12 heures)
- ✓ G_2 : est une phase pré mitotique. (quelques heures)
- ✓ M : est la phase de mitose et permet le doublement chromosomique et la formation de deux cellules filles. (moins de 2 heures)

A la fin de ce cycle, chaque cellule peut ; soit commencer un nouveau cycle ; soit entrer en phase quiescente G_0 ou mort cellulaire programmée. [16] [32]

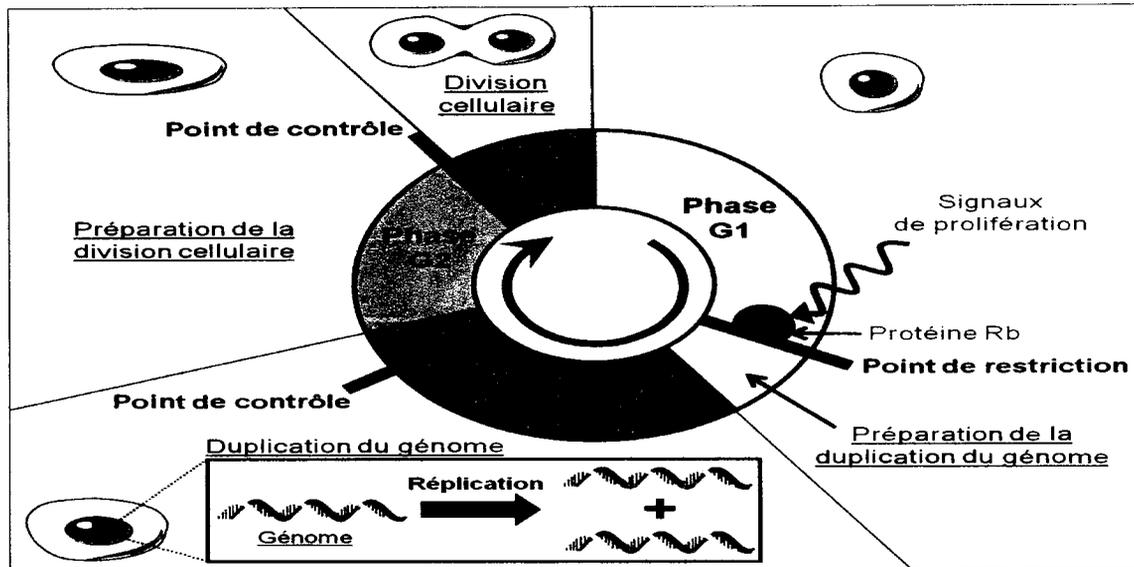


Figure 1 : Cycle cellulaire [31].

1.3.2. Caractéristiques d'une cellule cancéreuse :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération.
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- Résistance à l'apoptose.
- Prolifération illimitée: immortalité.
- Capacité à induire l'angiogénèse.
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique. [14]

1.3.3. Cancérogénèse :

La cancérogénèse ou l'oncogénèse regroupe l'ensemble des mécanismes qui mènent à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse (figure 2 : A et B).

La lésion cancéreuse provient d'une cellule unique, issue de n'importe quels tissus ou organes. Cette cellule est normale au départ, c'est-à-dire que le matériel génétique qui la compose est intact, identique à celui de la cellule mère dont elle provient et composé de 23 paires de chromosomes constitués d'ADN.

La première étape d'initiation de la cancérogénèse correspond à la transformation d'une cellule par un agent carcinogène qui va causer des mutations sur l'ADN cellulaire. Cette cellule transformée voit son matériel génétique modifié, mais toutes ses fonctions d'origines ne sont pas altérées car à ce stade, seule sa capacité à proliférer sous l'effet d'un signal de prolifération est perdue.

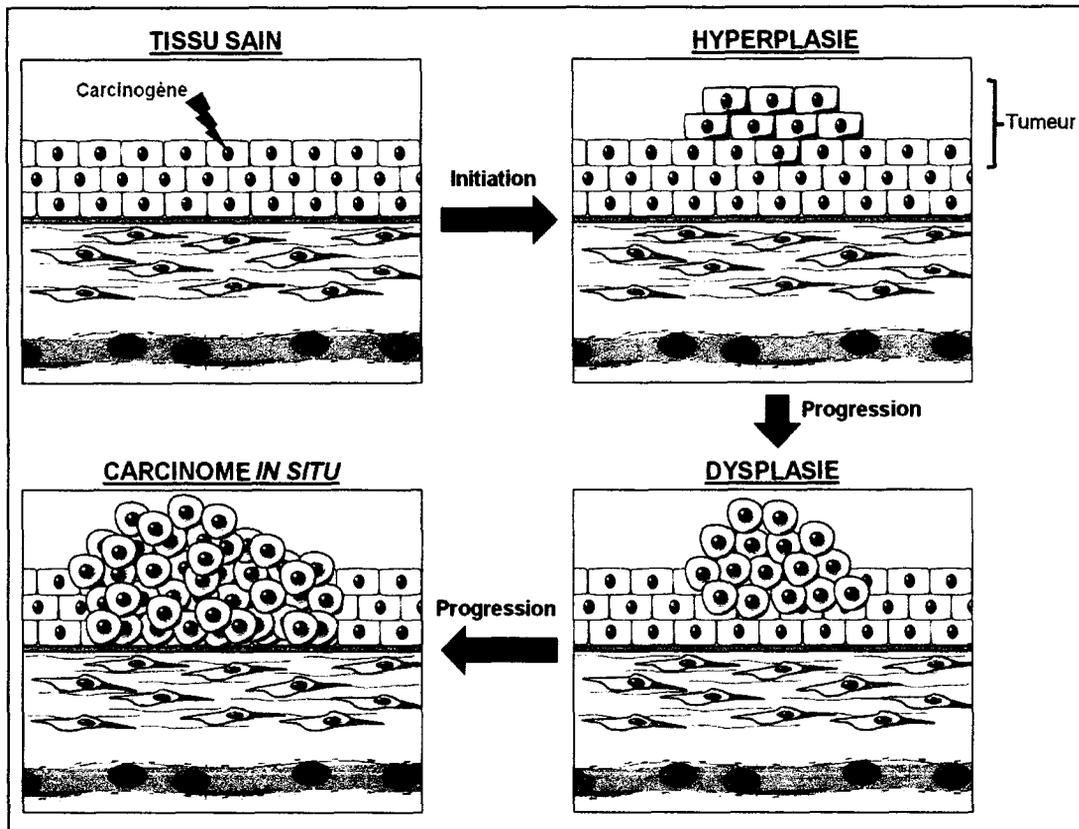
PARTIE THEORIQUE

Les mutations permettent à la cellule transformée de proliférer intensément pour engendrer de nombreuses cellules transformées qui vont s'accumuler pour former une hyperplasie appelée tumeur. Petit à petit, de nouvelles mutations vont survenir et permettre aux cellules qui présentent un avantage prolifératif de prendre le dessus sur celles qui prolifèrent moins intensément.

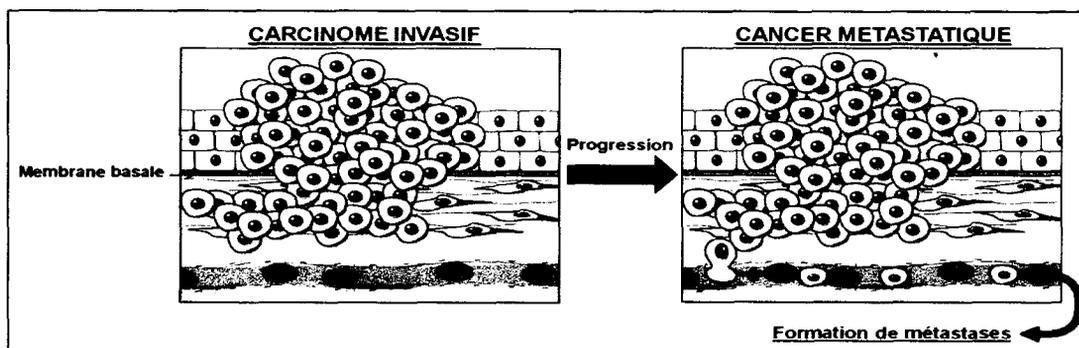
Ce phénomène de sélection naturelle permet à la tumeur d'évoluer et d'entrer dans l'étape de progression de la cancérogénèse. Les cellules transformées vont ensuite changer complètement de morphologie, elles vont perdre leur caractère différencié qui faisait d'elles des cellules douées de fonctions bien particulières et former une dysplasie. Le développement de la dysplasie abouti à la formation d'une tumeur qui, à ce moment-là reste confinée dans l'organe dans lequel elle s'est développée et constitue un cancer in situ. Ces deux premières étapes correspondent aux stades précancéreux de la cancérogénèse où la membrane basale n'est pas franchie (figure 2 : A). Cette membrane sépare l'épithélium, qui assure les fonctions d'un organe donné, et le mésenchyme qui lui constitue un tissu de soutien et de nutrition car il est traversé par des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les étapes suivantes correspondent aux stades cancéreux de la cancérogénèse, dans lesquels premièrement les cellules franchissent la membrane basale pour rejoindre le mésenchyme et former un cancer invasif, et ensuite parviennent à rejoindre les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour devenir un cancer métastatique. Les cellules auront désormais la possibilité d'envahir de nouveaux organes et de s'y implanter pour former des métastases. (Figure 2 : B). [20]

PARTIE THEORIQUE



A : stades pré-cancéreux. Transformation des cellules qui vont se multiplier pour former un cancer in situ.



B : stades cancéreux. Les cellules franchissent la membrane basale, le cancer devient invasif et les cellules cancéreuses vont métastaser.

Figure 2 : A et B : Différentes étapes de la cancérogenèse. [20].

1.4. Tumeur :

C'est une masse tissulaire en excès constituée par une prolifération tissulaire ou cellulaire anormale, échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme.

Une tumeur possède les caractères suivants:

- Développement à partir des cellules d'un tissu organisé.
- C'est une prolifération, qualitativement et quantitativement, anormale
- Grossissement de manière excessive et incoordonnée par rapport aux tissus voisins.
- Prolifération après arrêt du « stimulus » qui lui a donné naissance.
- Insensible aux signaux régulant la prolifération cellulaire.

La prolifération tumorale est alors « biologiquement autonome ». [29]

Deux grandes catégories de tumeurs sont connues :

- Tumeur bénigne.
- Tumeur maligne ou cancer.

1.4.1. Tumeur Bénigne :

La tumeur bénigne est non cancéreuse. Il arrive rarement qu'elle cause des problèmes graves ou qu'elle mette la vie en danger, sauf si elle apparaît dans un organe vital ou si elle devient très grosse et qu'elle exerce une pression sur des tissus voisins. La tumeur bénigne a tendance à se développer lentement et à rester au même endroit, sans se propager à d'autres parties du corps. Une fois enlevée par chirurgie, la tumeur bénigne n'a pas l'habitude de réapparaître (récidive). La tumeur bénigne demeure généralement non cancéreuse, sauf dans de très rares cas, comme les tumeurs endocriniennes.

Une tumeur bénigne ne donne jamais de métastase. [29] [46]

1.4.2. Tumeur maligne ou cancer :

Par rapport aux tumeurs bénignes, les cancers se présentent sous la forme d'une masse mal limitée avec des prolongements. C'est cette caractéristique qui est à l'origine du nom « cancer » qui veut dire « crabe » en latin.

Surtout, le cancer se distingue par son évolution. Il augmente de volume de façon plus rapide qu'une tumeur bénigne. Non traité, le cancer se propage aux ganglions lymphatiques, aux organes de voisinage, ainsi qu'aux organes à distance. [29]

PARTIE THEORIQUE

Tableau1 : Critères de distinction entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes. [17]

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine	Plus ou moins semblable au tissu d'origine (dédifférenciation, différenciation aberrante)
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après excision complète	Récurrence possible après excision supposée totale
Pas de métastase	Métastase(s)

1.5. Classification des cancers :

Il existe plusieurs types de cancers, qui sont déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent. [31]

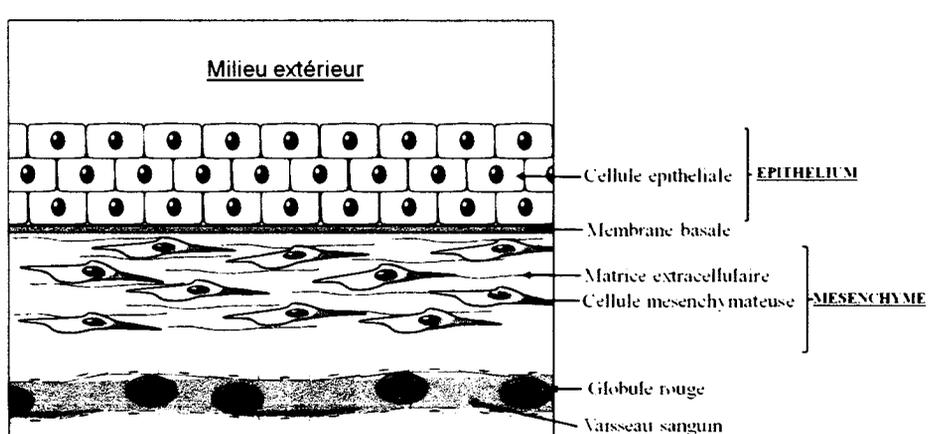


Figure 3 : Schéma général de l'organisation tissulaire d'un organe. [31]

PARTIE THEORIQUE

Tableau 2: Présentation des différents types de tumeurs en fonction du tissu d'origine tumoral. [20]

Types de cancers	Dénomination en fonction du type cellulaire d'origine		Exemples
Cancers « solides »	Carcinomes	Cellules épithéliales	Cancer du sein, poumon, prostate
	Sarcomes	Cellules mésenchymateuses, musculaires, osseuses	Cancer des os, du cartilage
	Cancers Neuroectodermiques	Cellules nerveuses	Tumeurs astrocytaires, méningées
Cancers hématopoïétiques ou « liquides »	Leucémies	Précurseurs des cellules sanguines	Cancer de la moelle osseuse
	Lymphomes	Lymphocytes	Cancer du système lymphatique

1.6. Traitements du cancer :

Il existe trois catégories de traitements dans la prise en charge des cancers :

- ✓ La chirurgie,
- ✓ La radiothérapie,
- ✓ Les traitements médicaux regroupant les traitements par chimiothérapie, L'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

Chaque traitement peut être utilisé seul ou associé à un autre mais dans tous les cas la décision sera discutée en RCP ou réunion de concertation pluridisciplinaire.

Une RCP est, selon la définition donnée par l'HAS (Haute Autorité de Santé), un regroupement « de différents professionnels de santé de différentes disciplines et dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment. »

Les professionnels impliqués peuvent être par exemple des oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens intervenants dans le traitement du patient mais également des anatomopathologistes, radiologues plus spécialisés dans le diagnostic de la maladie.

Il est aussi important de préciser que des fonctions paramédicales telles que les diététiciens, psychologues, kinésithérapeutes ou encore spécialistes de la douleur ont leur place dans les RCP et peuvent intervenir pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients. Le choix de la stratégie thérapeutique dépend de facteurs relatifs au cancer lui-même: type de cancer, stade de la maladie mais aussi d'éléments propres au patient comme son âge, son état général, la présence d'autres pathologies et bien sûr sa détermination à suivre un traitement anti cancéreux. [20]

1.6.1. Chirurgie : souvent le premier traitement.

L'opération chirurgicale est la forme la plus ancienne de traitement des cancers c'est encore aujourd'hui bien souvent le premier traitement qui est proposé aux personnes chez qui un cancer a été diagnostiqué. Elle est utilisée dans environ 80% des cas. Son principe est très simple, une fois la tumeur localisée, on vous opère pour la retirer.

L'objectif est d'éliminer la tumeur et les éventuelles cellules cancéreuses présentes à proximité de celle-ci. Plus la tumeur est petite ; plus les chances de succès sont importantes. En pratique l'intervention est pratiquée par un chirurgien polyvalent ou spécialiste de l'organe touché. Elle peut être réalisée sous anesthésie générale (vous êtes complètement endormi) ou sous anesthésie locale (seule la zone d'intervention est insensibilisée) ; tout dépend de la localisation de la tumeur.

Le type d'intervention et la technique utilisée par le chirurgien sont également adaptés en fonction de chaque situation particulière. [15]

On distingue plusieurs types de chirurgie :

- **A visée curative** : radicale lorsque la tumeur est extraite pour une exérèse totale de l'organe, ou conservatrice si la résection de l'organe est limitée. L'objectif est la guérison.
- **A visée palliative** : de cytoréduction (réduction au maximum du volume de la tumeur), des métastases résécables, des récives localisées ou des complications de fin de vie.
- **A visée préventive.**
- **Chirurgie de reconstruction.**
- **Chirurgie de la douleur** : par exemple, la neurochirurgie d'interruption des voies de nociception.

Les principales complications chirurgicales sont l'œdème lymphatique et les préjudices esthétiques. [7]

1.6.2. Radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin.

PARTIE THEORIQUE

On distingue la radiothérapie externe et la curiethérapie. Dans la radiothérapie externe, les rayons sont émis en faisceau par une machine située à proximité du patient ; ils traversent la peau pour atteindre la tumeur. Dans la curiethérapie, des sources radioactives sont implantées directement à l'intérieur du corps de la personne malade. Il existe une troisième modalité de radiothérapie, la radiothérapie métabolique. Elle consiste à administrer, par voie orale (boisson ou capsule) ou par injection intraveineuse une substance radioactive, qui se fixe préférentiellement sur les cellules cancéreuses pour les détruire. La radiothérapie métabolique est utilisée pour traiter certains cancers de la thyroïde, la maladie de Vaquez et certaines métastase osseuses.

Une radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Elle peut être utilisée dans deux buts majeurs :

- Guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses. On parle de radiothérapie curative.
- Freiner l'évolution d'une tumeur, en traiter des symptômes (soulager la douleur ou consolider des lésions osseuses par exemple). On parle alors de radiothérapie palliative ou de radiothérapie symptomatique.

La radiothérapie peut être utilisée seule (radiothérapie exclusive), ou souvent en association avec une chirurgie ou un traitement médicamenteux (chimiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée). Lorsqu'elle est réalisée avant la chirurgie, on parle de radiothérapie néoadjuvante ou préopératoire : elle a pour but de diminuer la taille de la tumeur, faciliter l'intervention et/ou minimiser le risque que le cancer revienne au même endroit (risque de récurrence locale du cancer). Lorsqu'elle est réalisée après la chirurgie, on parle de radiothérapie adjuvante ou postopératoire : elle complète la chirurgie en détruisant les éventuelles cellules cancéreuses restantes dans le but de diminuer le risque de récurrence locale. Elle peut aussi être réalisée au cours d'une intervention chirurgicale. On parle alors de radiothérapie peropératoire : elle a pour but d'exposer directement la tumeur résiduelle ou la zone où se trouvait la tumeur à une dose unique élevée de rayons, ce qui réduit l'irradiation des tissus sains.

Certains médicaments de chimiothérapie peuvent être donnés en même temps qu'une radiothérapie, car ils rendent les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayons et augmentent ainsi leur efficacité. On parle de radiosensibilisation ou de médicaments radiosensibilisants.

Cette association, qu'on appelle radiochimiothérapie concomitante, est particulièrement utilisée dans le traitement des cancers bronchiques localement avancés, cancers ORL, du canal anal, de l'œsophage ou encore du col de l'utérus. [21]

1.6.3. Traitement médicaux :

1.6.3.1. Chimiothérapie :

Elle représente le seul moyen théorique de contrôler la dissémination cancéreuse car véhiculée par le sang elle circulera dans tout le corps alors que la chirurgie et la radiothérapie ne s'adresse qu'à des zones localisées. [26]

Les produits de chimiothérapie sont des médicaments destinés soit à détruire les cellules cancéreuses, ils sont dits cytotoxiques, soit à bloquer leur multiplication, ils sont alors cytostatiques. C'est un traitement systémique administré par perfusion, injection ou encore par voie orale destiné à pouvoir agir sur tout l'organisme pour atteindre toutes les cellules potentiellement atteintes par le cancer. Un traitement par chimiothérapie peut être mis en place à différents moments lors de la prise en charge d'un cancer et ceci sera entre autre en fonction du type de cancer et du stade de la maladie. [20] Et ceci sera plus détaillée par suite.

1.6.3.2. Hormonothérapie : une action indirecte.

C'est l'utilisation d'hormones dans le traitement des cancers. Celles-ci contrôlent le fonctionnement et le développement de certains organes grâce à des récepteurs cellulaires spécifiques. Si la sensibilité d'un organe à ces hormones est modifiée, une tumeur peut apparaître par prolifération anormale de cellules néoplasiques. Les principaux cancers hormono-dépendants sont ceux du sein, de l'endomètre et de la prostate. Le but de l'hormonothérapie sera alors de supprimer l'activité hormonale. L'hormonothérapie additive bloque le signal hormonal grâce à un antagoniste hormonal qui agit par action compétitive sur le récepteur cellulaire de l'hormone. L'hormonothérapie suppressive supprime la fonction hormonale à la source, soit par ablation chirurgicale des organes participant à la synthèse de l'hormone, soit par des traitements médicaux inhibant cette même synthèse.

On distingue plusieurs types d'hormonothérapie:

- **A visée palliative** : pour freiner la dissémination métastatique de la tumeur.
- **Avisée adjuvante** : pour éviter les récives à distance après exérèse de la tumeur.
- **A visée néo-adjuvante** : afin de réduire la taille et/ou l'extension de la tumeur avant le traitement local chirurgical ou par radiothérapie.

A cause de l'action antihormonale, les effets indésirables seront métaboliques. La femme présentera une ménopause précoce avec bouffées de chaleur, baisse de la libido et ostéoporose, tandis que l'hormonothérapie induira une andropause précoce chez l'homme. [7]

1.6.3.3. Immunothérapie :

Les cellules cancéreuses mettent en œuvre différents mécanismes pour échapper aux effecteurs de la défense. L'immunothérapie a donc pour but de stimuler les défenses immunitaires pour qu'elles puissent à nouveau agir contre les cellules tumorales et les détruire. Ce traitement présente l'avantage d'épargner les cellules saines. L'immunothérapie consiste soit à l'immunothérapie passive où sont administrés des effecteurs tels que des anticorps monoclonaux spécifiques ou des lymphocytes soit à l'immunothérapie active qui repose sur le principe de la vaccination en administrant un antigène pour induire une réponse immunitaire.

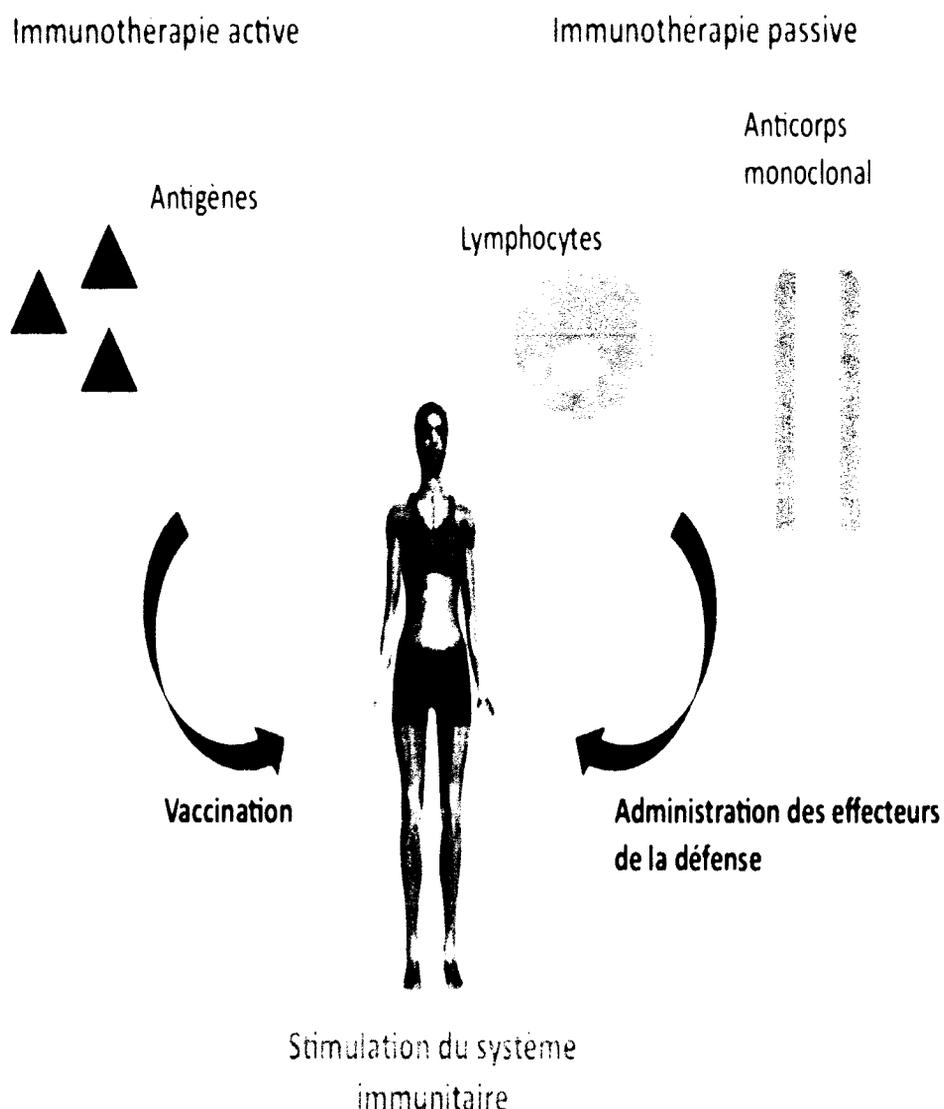


Figure 4: L'immunothérapie active et passive. L'immunothérapie a pour but de stimuler le système immunitaire des patients. [20]

Les recherches sur l'immunothérapie sont très prometteuses et plusieurs travaux sont en cours pour essayer de contourner les mécanismes développés par les cellules cancéreuses pour échapper aux réponses immunes induites par ces nouvelles thérapies et les rendre plus efficaces. Il est aussi envisagé de les associer aux thérapies actuelles telles que la chimiothérapie et la radiothérapie. En effet, la radiothérapie à faible dose rend les cellules tumorales plus sensibles aux réponses immunes consécutives à l'utilisation des vaccins et certains médicaments de chimiothérapie (Doxorubicine, 5-FU, gemcitabine ou paclitaxel) augmentent la présentation antigénique des cellules cancéreuses les rendant plus vulnérables. [20]

1.6.3.4. Thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées, venues s'ajouter à la chimiothérapie cytotoxique plus tardivement, ciblent des protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire autrement dit ciblent une cause de l'anomalie à l'origine du cancer et non plus l'effet qui en résulte. Elles sont particulièrement efficaces lorsque l'anomalie moléculaire ciblée est déterminante dans l'oncogenèse.

Souvent, les tumeurs solides résultent d'accumulation d'anomalies moléculaires. Les thérapies ciblées sur une seule anomalie n'auront qu'un effet transitoire. Ciblées sur une protéine, ces thérapies sont également ciblées sur des patients sélectionnés sur des critères moléculaires : la cible doit être présente et active dans la tumeur à traiter.

Les multiples éléments participant au fonctionnement de la machinerie cellulaire ont été identifiés, mettant en valeur des molécules importantes pour la prolifération, la différenciation, la survie et l'invasion cellulaire. Il s'agit de facteurs de croissance, de récepteurs de facteurs de croissance, de protéines impliquées dans la signalisation intracellulaires, ... A partir de ces découvertes biologiques, il faut déterminer à chaque tumeur ses spécificités, à chaque cellule tumorale sa biologie singulière et ses cibles et à chaque patient sa thérapie individualisée.

Comprendre le mécanisme de l'oncogenèse est une nécessité pour comprendre le mécanisme d'action des thérapies ciblées. La genèse d'une cellule tumorale résulte de l'altération quantitative et qualitative de protéines en réponse à l'altération des gènes qui les codent. Ces protéines, enzymes ou récepteurs dérégulés, ne pourront plus assurer le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire, ceci explique les six mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse :

- L'indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération,
- La perte du contrôle du cycle cellulaire,
- La perte des capacités de mort programmée,
- L'acquisition du phénotype d'immortalité,
- Le développement des capacités d'invasion et de métastase,
- La mise en place de l'angiogénèse spécifique à la tumeur.

Les facteurs de croissance ont la propriété d'avoir des récepteurs dotés d'une activité enzymatique de phosphorylation, les Récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTK).

PARTIE THEORIQUE

Après fixation, ces facteurs activent deux voies de signalisation intracellulaires par phosphorylation, la voie des MAP kinases et la voie de la PI3 kinase, responsables de la prolifération cellulaire. De nombreuses altérations oncogéniques peuvent modifier la cascade de transmission de ces signaux. D'autres cascades de transmission de signaux peuvent également être altérées. [17]

Les médicaments ciblés disponibles sont des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) ou des Anticorps monoclonaux (Acmo).

- **Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK):**

Appelés communément « petites molécules », ils ont la particularité soit d'inhiber réversiblement la TK des RTK par compétition soit irréversiblement en formant une liaison covalente avec cette TK.

Les ITK agissent sur des récepteurs présents soit sur les cellules tumorales, soit dans le stroma tumoral. Ces récepteurs appartiennent pour la plupart à la famille des HER ou *Human Epidermal growth factor Receptor*, composée de HER 1 à 4. Les ITK de la famille des HER sont multicibles c'est-à-dire sans spécificité absolue.

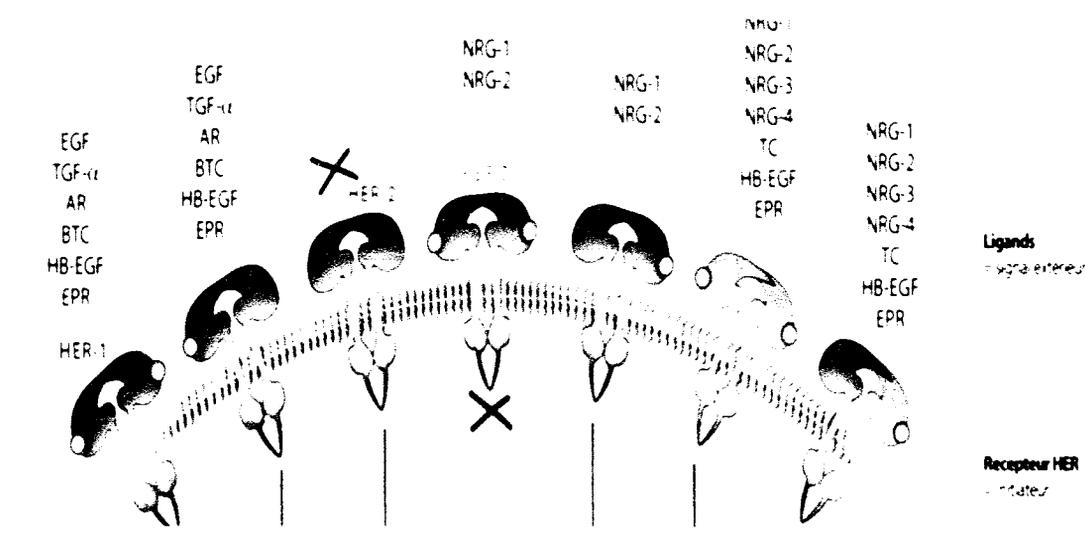


Figure 5 : Les récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille des HER. [7]

- **Les Anticorps Monoclonaux :**

Les Acmo peuvent entrer en compétition avec le ligand naturel pour l'accès au récepteur par antagonisme ou neutraliser les ligands solubles.

Les principaux ligands ciblés sont des facteurs de croissance: *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Fibroblastic Growth Factor* (FGF) *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ou *Tumor Growth Factor* (TGF). Aujourd'hui, la recherche se fait sur des agonistes des récepteurs de mort cellulaire. Les avancées biotechnologiques ont permis d'améliorer les Acmo en les rendant moins immunogènes. [7]

PARTIE THEORIQUE

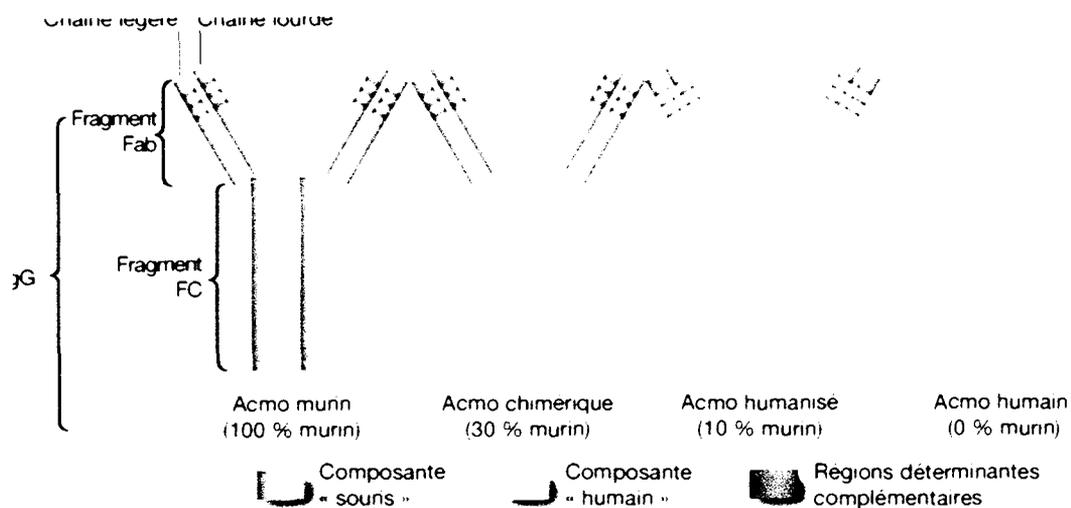


Figure 6: Les Acmo à usage humain. [7]

Chapitre 2 :
Chimiothérapie
anticancéreuse

2.1. Historique :

Le terme "chimiothérapie" a été forgé par Paul Ehrlich, chimiste allemand bien connu dans les années 1900. Il l'a défini comme l'utilisation des produits chimiques pour traiter les maladies infectieuses, notamment la syphilis. Il a suggéré que les produits chimiques pourraient être utilisés contre les cancers et a fait des travaux en essayant d'en trouver. Le terme de chimiothérapie a été pendant longtemps utilisé pour toute forme de médication, mais aujourd'hui, il se réfère à l'utilisation de certains médicaments pour traiter le cancer. [30]

2.2. Définition :

La chimiothérapie anticancéreuse consiste à administrer, par voie systémique, un agent altérant le métabolisme des cellules à renouvellement rapide.

Cette thérapie agit sur les cellules souches cancéreuses et sur les cellules saines, toutes en cours de multiplication. Ce qui explique la toxicité non spécifique des agents anticancéreux. [16]

L'action recherchée est :

- Soit un effet cytotoxique : mort cellulaire par action sur l'ADN ou sur la synthèse de protéines.
- Soit un effet cytostatique : inhibition de la division cellulaire provoquant un arrêt de la croissance de la tumeur. [5]

Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie, qui sont des thérapeutiques anticancéreuses à visée locale ou locorégionales, du fait de son administration systémique, la chimiothérapie est susceptible d'agir sur les cellules tumorales disséminées dans tout l'organisme : c'est le traitement de choix des tumeurs ayant un potentiel métastatique important. [16]

2.3. Classification des médicaments anticancéreux :

Les anticancéreux sont des substances cytotoxiques capables de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant dans une certaine mesure les cellules normales à développement rapide (cellules sanguines, cellules épithéliales du tube digestif). Ils agissent sur différents stades de la multiplication cellulaire en interférant avec la synthèse des acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques ou en bloquant les mécanismes de la division cellulaire. Leur sélectivité, relative, est attribuée aux perméabilités différentes des membranes cellulaires.

Certaines hormones stéroïdiennes et leurs dérivés de synthèse administrés à haute dose se révèlent actifs contre les cancers des voies génitales et des organes lymphoïdes. Les anticancéreux ont de puissants effets secondaires sur la fonction hématopoïétique, sur les défenses immunitaires, sur l'embryon, etc.

Très toxiques, ils sont employés sous surveillance médicale et biologique stricte. [10]

On classe les molécules cytotoxiques selon leur mode d'action. On distingue les classes interagissant directement avec l'ADN des autres classes d'interaction indirecte. [7][13]

❖ Interaction directe avec l'ADN :

• Médicaments induisant des modifications covalentes de l'ADN (alkylants ou alcoylants) :

Ces substances agissent directement au niveau de l'ADN, elles possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles, qui va créer des liaisons covalentes avec des groupements électronégatifs des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN (les atomes les plus sensibles sont le N7 et O6 de la guanine, le N1 et N3 de l'adénine, le N3 de la cytosine et de la thymine).

Ils bloquent ainsi la réplication de l'ADN, et la séparation des brins nécessaire à la transcription de celle-ci, ce qui conduit à une mort cellulaire.

Les alkylants sont classés en fonction de leurs structures chimiques :

- Moutardes à l'azote :
Chlorméthine, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan
- Ethylène -imines ou aziridines :
Thiotépa, Altrétamine, Mitomycine C.
- Les nitrosurées :
Carmustine, Lamustine , Semustine.
- Alkylsulfonates :
Busulfan
- Les thiazines et hydrazines :
Dacarbazine, Procarbazine

Principales indications :

Lymphomes, cancer du sein, maladies auto-immunes sévères, leucémies myéloïdes chroniques, tumeurs cérébrales mélanomes, maladie de Hodgkin, cancer de testicule, cancer du poumon, cancer du pancréas, de l'estomac, traitement intra vésical des tumeurs superficielles de vessie.

- Les organoplatines :
Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine.

Principales indications :

Cancer du testicule, cancer du poumon non à petites cellules, cancer ORL, et de l'œsophage, cancer du côlon.

PARTIE THEORIQUE

- **Médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN (intercalants) :**

Ces agents s'insèrent entre deux brins d'ADN empêchant la réplication et la transcription par inhibition de l'ADN et l'ARN polymérase. Il existe deux familles :

- Les antracyclines :
Daunorubicine, Doxorubicine, Epirubicine, Idarubicine.
- Les anthracènediones :
Mitoxantrone
- Autres intercalants :
Amscarine, Dactinomycine.

Principales indications : cancer du côlon, cancer de l'ovaire, cancer du sein, lymphomes, maladie de Hodgkin, sarcomes, leucémies, cancer de prostate.

- **Les agents scindants :**

Ils provoquent une dégradation de l'ADN par cassure. Le seul représentant de cette classe est la Bléomycine. Est indiqué dans la maladie de Hodgkin et les cancers du testicule.

- ❖ **Interaction indirecte avec l'ADN :**

- **Médicaments agissant sur la biosynthèse de l'ADN (anti métabolites ou analogues structuraux) :**

Ce sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques. Ils interfèrent dans la synthèse de l'ADN en inhibant des enzymes clés de celle-ci ou en s'incorporant au sein de l'ADN, entraînant ainsi des ruptures ou des arrêts prématurés de synthèse. Ils ne sont actifs que sur les cellules en phase S.

- Les antagonistes puriques:
6-Mercaptopurique (6MP), Cladribine, Fludarabine.
- Les antagonistes pyrimidiques:
5-Fluoro-uracile (5FU), Cytarabine, Gemcitabine.
- Les antifoliques :
Méthotrexate(MTX), Raltitrexed, Pémétrexed.

Principales indications : cancer du sein, cancer de la vessie, lymphomes, leucémies, cancers colorectaux, traitement myélofreinateur des syndromes myéloprolifératifs : polyglobulie de Vaquez, leucémies myéloïdes chroniques, thrombocytémies essentielles.

PARTIE THEORIQUE

- **Inhibiteurs enzymatiques (Les inhibiteurs de topoisomérases):**

Les topoisomérases sont des enzymes impliquées dans la régulation du degré de superenroulement de l'ADN. Cette régulation est essentielle dans les processus de transcription et de réplication.

On distingue:

- Les topoisomérases de type I: Qui réduisent le degré de super-enroulement en créant des cassures monobrins, pour les relier ensuite.
Dérivés de camptothécines : Topotécan, Irinotécan
- Les topoisomérases de type II : qui elles, créent des cassures bicaténaires.
Dérivés d'Épipodophyllotoxines : Etoposide, phosphate d'Etoposide, Téniposide.

Principales indications :

Cancer du sein, cancer du testicule, leucémies aiguës lymphoblastiques, cancer colorectaux.

- **Médicaments interagissant avec la tubuline (poisons du fuseau ou les antimitotiques) :**

Leur cible est la tubuline cytoplasmique dont la polymérisation/dépolymérisation est indispensable à la formation du fuseau mitotique. Le résultat final sera le blocage de la cellule en mitose. Deux classes se distinguent par leur mode d'action :

- Les alcaloïdes de la Pervenche ou vinca-alcaloïdes (extraits du *Catharanthus roseus*).
ils inhibent la polymérisation de la tubuline.
Vincristine, Vinblastine, Vindésine.

Principales indications : leucémies lymphoïdes, lymphomes, maladie de Hodgkin, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein.

- Les taxanes (dérivés de if: *Taxus baccata*) : ils inhibent la dépolymérisation de la tubuline.
Docetaxel, Paclitaxel.

Principales indications : cancer de l'ovaire, cancer du sein, cancer du poumon.

- **Divers :**

- L'Hydroxycarbamide est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase.
- L-asparagines: enzyme qui bloque la synthèse de l'asparagine (acide aminé) nécessaire à la multiplication des blastes lymphoïdes. [7] [8] [9] [27] [34]

2.4. Toxicité de la chimiothérapie :

L'action des médicaments cytotoxiques n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses ce qui explique leur toxicité sur les tissus sains et donc les effets indésirables observés. [2]

On distingue deux types de toxicités :

❖ Toxicité aigüe :

Apparaît quelques heures à quelques jours après l'administration du traitement, réversible et non dépendante de la dose cumulée, c'est-à-dire de la dose totale reçue par le patient au décours des administrations successives de l'anticancéreux, elle ne s'aggrave pas au fil du traitement. Cette toxicité réapparaissant régulièrement à chaque administration est une des causes de la détérioration de la qualité de vie du patient.

❖ Toxicité chronique :

La toxicité retardée est inconstante et incomplètement réversible, le plus souvent dose dépendante. On retrouve parfois une spécificité d'organe pour une famille ou un type d'anticancéreux donné.

Les effets indésirables d'une chimiothérapie sont directement liés au type de médicament administré, à ses doses, à son association avec d'autres médicaments, à la réaction individuelle de chaque patient ainsi qu'à son état général. Chaque médicament a une ou plusieurs toxicités spécifiques en agressant plus ou moins tel ou tel type de cellule, c'est pourquoi il est important d'attribuer à chaque protocole une liste d'effets indésirables probables. Ils sont variables d'une cure à l'autre. Ils peuvent être absents ou survenir de manière décalée mais cela ne signifie pas que le traitement est inefficace ou inadapté. [7]

2.4.1. Toxicité aigüe :

➤ Fatigue :

Elle est fréquente dans les jours qui suivent l'administration de la chimiothérapie. Cette fatigue peut avoir des causes variées et parfois intriquées. Elle peut être liée directement ou indirectement (c'est-à-dire par le biais d'autres effets indésirables induits : anémie ; déshydratation en rapport avec une diarrhée et/ou des vomissements ...) à la chimiothérapie, mais également à la maladie cancéreuse elle-même ou à une maladie intercurrente. Il est important d'en parler au médecin qui recherchera une cause pouvant être traitée. [18]

➤ L'alopécie :

L'alopécie, totale ou partielle, est un des effets indésirables fréquemment rencontré lors de certaines chimiothérapies anticancéreuses.

Elle est toujours réversible mais représente un obstacle psychologique sérieux à une bonne observance du traitement. La chute de cheveux débute 10 jours après le début de la chimiothérapie. L'effet maximal n'apparaît qu'au bout d'un à 2 mois.

Après l'arrêt de la chimiothérapie, la repousse des cheveux demande plusieurs semaines à plusieurs mois. La texture et la couleur de la chevelure peut être modifiée.

Des mesures préventives doivent donc être mises en place :

- informer le patient sur la réversibilité de l'alopécie,
- préconiser l'achat d'une perruque avant le début du traitement
- prévenir la chute des cheveux par l'utilisation d'un casque réfrigérant lors de la chimiothérapie. [9]

➤ **Nausées et vomissements :**

Ce sont les premiers effets indésirables que les patients craignent durant le traitement par chimiothérapie. Ces symptômes peuvent être soit immédiats dans les 24 heures après le traitement, soit retardés et apparaître trois à quatre jours après la séance. Ils sont dus à la libération de sérotonine principalement au niveau des intestins et à l'activation des récepteurs 5-hydrox tryptamine.

Certains patients souffrent de nausées et de vomissements avant la séance. L'anxiété et les émotions vécues durant la séance de traitement précédente provoquent les symptômes : ces malades anticipent les effets indésirables.

- Traitements :

En fonction du type de vomissements, les protocoles prescrits aux patients différents.

Ces protocoles peuvent être :

- Pour les vomissements immédiats : Un traitement par metoclopramide (pour de faibles vomissements), des stérons ou des aprepitants (pour des symptômes moyens à forts) sera proposé, associé à des corticoïdes qui permettent d'augmenter leur efficacité. La prescription d'aprepitants est systématique dès l'administration de Cisplatine ou d'Antracyclines alkylants.
- Pour les vomissements retardés : Le metoclopramide et/ou les aprepitants peuvent être prescrits par le médecin.
- Pour les vomissements par anticipation, des anxiolytiques sont proposés la veille et le jour de la séance. [5]

➤ **Myélotoxicité :**

La toxicité hématologique est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des anticancéreux.

La chimiothérapie touche les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation en épargnant les autres cellules souches.

Le mélange de plusieurs traitements majore la toxicité hématologique

- La leuconéutropénie:

C'est la première manifestation de la myélosuppression.

Elle est grave si le nombre de globules blancs est inférieur à $1500/\text{mm}^3$ et les neutrophiles inférieurs à $500/\text{mm}^3$.

Elle s'accompagne le plus souvent d'accidents infectieux nécessitant une antibiothérapie et des transfusions ainsi qu'un isolement en chambre stérile.

Une nouvelle chimiothérapie ne pourra se faire que par remontée des lignées.

- Anémie:

Elle apparaît après plusieurs semaines de traitement, elle est d'installation progressive. Elle est peu gênante et apparaît sous forme de dyspnée, de pâleur, d'hypotension et de fatigue.

Le traitement est la transfusion de culots iso groupe et iso rhésus. L'anémie elle est plus fréquente avec le méthotrexate.

- La thrombopénie :

Le risque hémorragique devient grave quand le nombre de plaquettes est inférieur à 30000/mm³ et sera majoré en cas de fièvre, de méningite chez l'enfant. Elle se traduit par du purpura, des épistaxis, des gingivorragies.

Le traitement consiste en des transfusions iso groupes de concentrés Plaquettaires.

La thrombopénie est plus fréquente avec la mithramycine et les nitroso-urées. [4]

- **Mucite, stomatite :**

La bouche est chez les cancéreux particulièrement fragile. Les lésions buccales (mucite, gingivostomatite, hémorragie...) et dentaires sont fréquentes et peuvent être causées par :

- le cancer lui-même, en raison de l'immunodépression ou de l'évolution du processus tumoral,
- la thérapeutique mise en œuvre, particulièrement la radiothérapie et la chimiothérapie.

L'apparition de mucite reste une toxicité militante de certaines associations d'anticancéreux, notamment à fortes doses, et à ce titre peut entraîner des reports de traitement, une mauvaise alimentation, une réduction des posologies. En l'absence de traitement curatif, les traitements symptomatiques (antalgiques) et les mesures d'hygiène buccale, préventives et/ou curatives, visent à maintenir une qualité de vie chez le malade cancéreux en évitant, notamment, les dysphagies, et à empêcher que la cavité buccale ne soit la porte d'entrée d'une infection, notamment si la mucite est contemporaine d'une neutropénie sévère.

Les manifestations cliniques vont d'un érythème déplaisant à un œdème douloureux ou des ulcères. Elle touche la muqueuse labiale, les surfaces buccales, le plancher de la langue et le palais. Elle est associée à d'une dysphagie, parfois totale. [9]

- **Trouble du transit :**

- **Diarrhée :**

Ce symptôme peut-être plurifactoriel, en effet les causes médicamenteuses et non médicamenteuses responsables de diarrhée sont nombreuses. Ainsi, les molécules anticancéreuses ou le cancer lui-même peuvent déclencher une diarrhée mais une infection digestive ou le stress peuvent aussi accélérer le transit intestinal.

- Traitements :

Des ralentisseurs du transit ou des pansements digestifs sont proposés pour traiter la diarrhée.

Conseils associés :

Il est important de maintenir une bonne hydratation et d'évaluer le caractère chronique de la diarrhée.

- **Constipation :**

Comme pour la diarrhée, il est important de déterminer la cause de cet effet indésirable. Ainsi le manque d'activité, la diminution d'aliments riches en fibres, le stress ou le cancer peuvent être responsables de constipation, sans oublier que les traitements contre la douleur ou contre les nausées peuvent aussi entraîner un ralentissement du transit.

- Traitements :

Il est possible de prescrire des laxatifs non irritants comme les laxatifs de lest, osmotiques ou lubrifiants. [5]

2.4.2. Toxicité Chronique :

➤ Toxicité Hépatique :

L'inflammation du foie est rare lors des chimiothérapies. L'atteinte du foie ne se traduit que rarement par des symptômes, au moins à un stade précoce, mais elle peut être détectée par les analyses sanguines. La réalisation de prises de sang pour dosage des transaminases, des gamma-GT et de la bilirubine est parfois justifiée. L'apparition d'une jaunisse, éventuellement associée à une modification de la coloration des urines et des selles et à une envie de se gratter, témoigne d'une altération du fonctionnement du foie dont les causes peuvent être là encore variées : toxicité de la chimiothérapie, mais également hépatite associée (hépatite virale par exemple, souvent plus sévère lors d'une chimiothérapie) ou maladie cancéreuse elle-même. [18]

➤ Toxicité Cardiaque :

La toxicité cardiaque de la chimiothérapie est possible. Elle est le plus souvent associée à l'utilisation de certains médicaments de chimiothérapie qui peuvent entraîner une insuffisance cardiaque, en règle générale après plusieurs cures. Dans ces situations, une surveillance cardiologique spécifique doit être mise en place et les examens doivent être répétés à intervalles réguliers pendant le traitement. Il est également important d'indiquer au médecin l'apparition d'un essoufflement (en particulier à l'effort) ou le gonflement des chevilles (œdèmes) qui peuvent être l'indice d'une insuffisance cardiaque.

La survenue d'une angine de poitrine, voire d'un infarctus, est également possible mais exceptionnelle.

La survenue d'une douleur dans la poitrine et/ou de palpitations pendant une perfusion de la chimiothérapie doit immédiatement être signalée à l'équipe médicale. L'apparition de troubles cardiaques peut être favorisée par la chute du taux de globules rouges. [18]

➤ Toxicité Rénale :

Certains produits de chimiothérapie peuvent avoir un effet toxique sur les reins. L'atteinte rénale induite par la chimiothérapie n'induit aucun symptôme désagréable. Si le type de chimiothérapie administrée le justifie, il est important de la dépister par le dosage de la créatinine dans le sang avant chaque nouvelle administration, et de tenter de la prévenir en assurant une bonne hydratation avant et après l'administration de la chimiothérapie. Cette bonne hydratation peut être réalisée selon les cas par voie intraveineuse (sous la forme de perfusions mises en place lors de l'hospitalisation) et/ou par voie orale en buvant au moins 2 litres de liquides par jour (soupes et potages ; lait ; café ; tisanes ; eau et autres boissons ...).

Une réduction des doses de chimiothérapie ou des modifications de celle-ci sont parfois nécessaires. [18]

➤ Toxicité pulmonaire :

Certains médicaments provoquent une hypersensibilité des poumons susceptibles d'engendrer un essoufflement et /ou de la toux, mais ces symptômes sont temporaires. D'autres problèmes respiratoires tels que les infiltrats pulmonaires peuvent être observés : ils sont liés à un processus allergique qui peut survenir avec le méthotrexate et se traduisent par un état « pseudo-grippal ».le retour à la normale est obtenu en 3 a 4 jours sans aucun traitement. Cet incident est peu fréquent, non grave et n'entraîne pas l'arrêt de la chimiothérapie. Les fibroses pulmonaires quant à elles ne sont pas sans conséquences : en effet, une fois installées, elles peuvent évoluer vers une insuffisance respiratoire grave. Elles sont le plus souvent dues à la Bléomycine, mais leur survenue est exceptionnelle avant une dose totale de 300 mg à ne pas dépasser. Le risque de fibrose pulmonaire est aggravé par une pneumopathie ancienne, par des bronchites à répétition, ainsi que par une radiothérapie englobant les poumons.

Le méthotrexate entraîne aussi une toxicité pulmonaire, car il peut être responsable d'une pneumopathie interstitielle immunoallergiques, lorsque le traitement est prolongé. [2]

➤ Trouble gonadique :

Chez la femme : on peut observer une aménorrhée ; cette dernière est autant plus réversible que le patient est jeune .En effet, on constate que le retour des règles à l'arrêt du traitement est rare après 40 ans .Lorsque cette aménorrhée survient, elle s'accompagne de l'ensemble des symptômes dus à une ménopause précoce.

Bien entendu, toute grossesse est contre indiquée lors d'une chimiothérapie, le médecin doit donc s'assurer d'une contraception efficace .La guérison d'un cancer permet une maternité et semble-t-il sans risque particulier de malformations.

Chez l'homme : une azoospermie est à craindre lors de traitements anticancéreux.

Les antimétabolites bloquent la spermatogenèse et provoquent une stérilité qui peut ne pas être réversible. Ce sont les alkylants qui sont les plus toxiques et notamment leur association, il est donc impératif d'effectuer une conservation préalable du sperme du malade dans un centre spécialisé pour tout sujet jeune, ou ayant un désir futur de conception et recevant une chimiothérapie à visée curative. Cependant, cela n'est pas toujours possible, car le sperme doit être de qualité suffisante, ce qui n'est pas forcément le cas lors de la phase aiguë de la maladie. [2]

➤ Risque oncogène :

Les cancers secondaires à une chimiothérapie ne sont pas exceptionnels et seront d'autant plus fréquents que l'on guérira plus de cancers .les alkylants notamment sont cancérigènes, ainsi on évite l'utilisation de ces médicaments dans les cancers guérissables tels que la maladie de Hodgkin. L'Etoposide et la Mitoxantrone sont également responsables de leucémies aiguës iatrogènes. [2]

2.5. Traitement par chimiothérapie :

2.5.1. Choix du protocole :

Le traitement par chimiothérapie, s'il a lieu d'être, peut débuter après la RCP, l'élaboration du PPS, le bilan pré-thérapeutique et l'accord du patient. Il suit un protocole rédigé à l'avance, définissant le nombre de produits à administrer, leurs doses, les voies d'administration et le volume de dilution des solutés.

Il fait office de guide pour le médecin qui reste libre de le modifier au vu de l'évolution de la maladie et de l'état physique et psychologique du patient. Le protocole est choisi parmi des protocoles référencés en fonction du stade de la maladie, de ses caractéristiques et de l'état de santé du sujet.

Ce choix est conditionné par une connaissance complète de l'état clinique du patient, de ses antécédents pathologiques, des pathologies associées et de son cancer :

- L'âge du patient influencera la résistance aux traitements ainsi que la pharmacodynamique et la pharmacocinétique du traitement. Le médecin se doit de faire le rapport bénéfice-risque d'un tel traitement.

- L'état clinique global du patient, défini par les scores de Karnofsky ou de Zubrod utilisés en cancérologie.

- Score de Karnofsky : de 100% pour un patient avec un état général normal sans symptômes ou signe de la maladie à 0% en stade terminal
- Score de Zubrod : de 0 pour un patient actif capable de réaliser toutes les activités sans restriction à 5 pour un patient décédé.

- L'état nutritionnel.

Les anticancéreux utilisés sont des cytotoxiques et des thérapies ciblées utilisés parfois seuls ou plus souvent en association. Les protocoles classiques associent plusieurs molécules cytotoxiques entre elles associées parfois à une thérapie ciblée. Certains protocoles ne comprennent qu'une thérapie ciblée. [7]

2.5.2. Chronologie :

La chimiothérapie s'administre par cures ou cycles de traitement. [2]

Une cure de chimiothérapie est la période pendant laquelle le patient reçoit la chimiothérapie anticancéreuse. Elle dure de un à quelques jours et est répétée tous les 15 jours, 21 jours ou 28 jours.

Un cycle de chimiothérapie délimite la période qui s'étend du premier jour d'une cure jusqu'à la veille de la cure suivante. Un même cycle est répété plusieurs fois jusqu'à l'arrêt de la chimiothérapie ou la reprise d'un nouveau protocole. [7]

En fonction des médicaments utilisés, chaque perfusion peut durer de quelques minutes à plusieurs heures.

Afin d'obtenir l'efficacité maximale du traitement, ces durées et fréquences doivent être respectées. [2]

PARTIE THEORIQUE

La répartition des médicaments à l'intérieur d'un cycle se fait en fonction de la tolérance au médicament et de son efficacité. Il est parfois nécessaire d'étaler la dose totale sur plusieurs jours.

Entrent aussi en compte la cytotinétique, visant à introduire les cytotoxiques dans un ordre défini pour une réponse cellulaire optimale, et la chronobiologie, basée sur la potentialisation de l'effet de l'anticancéreux en fonction du rythme circadien.

La répétition des cycles est indispensable à l'efficacité des cures et du traitement par chimiothérapie en règle générale. Elle permet une meilleure tolérance, surtout hématologique et immunologique, puisque les cellules normales lésées s'autoréparent plus rapidement que les cellules tumorales. Ainsi, une cure répétée tous les 15 ou 21 jours permet aux cellules sanguines de retrouver un taux normal ou subnormal entre deux cures. De plus, le repos entre deux cures évite les surcharges médicamenteuses.

Enfin, une dose administrée sur quelques jours ou en administration unique semble plus efficace que cette même dose administrée en prise journalière sur plusieurs semaines. [7]

La chimiothérapie est utilisée selon différents champs d'application : On distingue :

- ❖ **La chimiothérapie a visée curative** : son objectif est la guérison du malade ; elle est indiquée lorsque la tumeur présente une grande chimiosensibilité et une inaccessibilité aux traitements locaux. C'est notamment le cas pour les leucémies, les lymphomes et certaines tumeurs chimiocurables.
- ❖ **La chimiothérapie d'induction ou néoadjuvante** : il s'agit d'une chimiothérapie première à visée réductrice ; elle permettra par la suite l'utilisation de traitements locorégionaux.
Elle sera préférée dans le cas des tumeurs volumineuses inflammatoires, par exemple un cancer du poumon à petites cellules, les cancers de l'estomac, de l'ovaire ou encore de l'œsophage.
- ❖ **La chimiothérapie adjuvante** : elle est consécutive à un traitement locorégional radical et vise à éradiquer des cellules tumorales résiduelles ; il s'agit généralement de la prise en charge des adénocarcinomes du sein ; des cancers du testicule ; des cancers colorectaux. [2]
- ❖ **La chimiothérapie palliative** : La chimiothérapie guérit rarement les cancers qui persistent après la chirurgie ou l'irradiation ou qui récidivent après un tel traitement. Le cancer du pancréas est peut-être l'exemple typique de cette évolution, parce que peu de patients sont éligibles pour une résection, et la plupart ont un cancer récidivant après l'opération. Il faut envisager un traitement palliatif pour la plupart des patients adultes atteints d'une maladie récurrente ou métastatique qui ne laisse aucune chance réelle de guérison ; cette aide se justifie entièrement car elle peut prolonger une vie utile et soulager les symptômes liés à la tumeur. [18]

2.5.3. Choix des associations de médicaments :

Un médicament cytotoxique n'est que très rarement utilisé seul, car il ne permet pas d'obtenir de guérison ou de rémission durable de la tumeur. La question posée consiste à associer différentes molécules selon des choix stratégiques, permettant un système de contrôle à différents niveaux du cycle cellulaire, d'où la notion de médicament cycle-dépendants et phase dépendants. L'objectif recherché est donc « une augmentation de l'efficacité sans augmentation des effets indésirables ».

Cette association permettra éventuellement une diminution de la toxicité, grâce à une posologie moins élevée pour chaque médicament.

Tout d'abord, il semble logique d'associer des médicaments présentant des mécanismes d'action différents, afin d'éviter toute compétition sur une même cible.

Ensuite, il faudra prendre en compte la toxicité de chaque molécule, afin d'éviter toute toxicité cumulative sur les tissus sains.

De plus, il faudra considérer les mécanismes de résistance de chaque médicament, de sorte qu'il n'y ait pas de mécanisme de résistance en commun qui compromettrait l'efficacité du traitement. Ce principe est valable à l'exception d'une association qui a fait ses preuves, à savoir une antracycline et un taxane, alors que tous deux présentent théoriquement une résistance croisée.

Lors d'une polychimiothérapie, le bénéfice attendu en comparaison à une monochimiothérapie peut être de deux types :

- **L'additivité** : les deux médicaments agissent de façon complémentaire et indépendante. La réponse obtenue au traitement correspondra donc à la somme des effets produits par chaque médicament.
- **La supra-additivité** : les deux médicaments agissent alors en synergie : l'activité de l'un potentialise l'activité de l'autre. On citera l'exemple de l'association du Cisplatine avec les inhibiteurs de la topoisomérase I.

Enfin, on proscriera les associations comportant des médicaments dont les effets sont antagonistes : la réponse obtenue par l'association est inférieure à celle de la somme de chaque médicament. [7]

2.5.4. Doses et voies d'administration :

La voie veineuse est le plus souvent préférée à la voie orale à cause des problèmes d'observance et d'absorption digestive de cette dernière. La voie veineuse nécessite un dispositif intraveineux profond. La voie orale est toutefois de plus en plus utilisée, de par le nombre croissant de spécialités présentant cette galénique mais aussi devant la praticité et la facilité de ce mode de prise.

La voie sous-cutanée est parfois imposée par l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du produit, elle reste assez fréquente. D'autres voies sont utilisées en fonction du type de cancer, de sa localisation, de son étendue et des propriétés physico-chimiques de l'anticancéreux comme les voies intra-péritonéales, intra-pleurales, intrarachidiennes, intra-vésicales ou intramusculaires.

Les doses sont calculées en règle générale en fonction de la surface corporelle. D'autres modes de calcul existent, comme celui adapté au poids corporel. Les doses pourront être adaptées au cours de cures suivantes en fonction des tolérances hématologique, rénale ou encore hépatique de l'organisme aux cytotoxiques. Les adaptations se font grâce à des règles strictes : plus les signes de toxicité sont marqués, plus les doses sont diminuées (de 25 à 50% en règle générale) et à l'inverse, si la tolérance est bonne, elles peuvent être augmentées. [7]

2.6. Chimiothérapie à l'hôpital :

Lorsque la chimiothérapie est administrée dans un établissement de santé, c'est le plus souvent dans le cadre d'une hospitalisation partielle ou « soins ambulatoires ». Le patient réside chez lui et il se rend périodiquement à l'hôpital pour recevoir son traitement, voir le spécialiste, faire des explorations. Ce type d'hospitalisation s'oppose à la chimiothérapie traditionnelle où le patient reste hospitalisé plusieurs jours dans un service de soins.

Les soins ambulatoires se déroulent :

- En hôpital de jour : la planification des examens et des traitements se fait sur 8 heures. Les patients bénéficient d'une prise en charge médicale et de l'ensemble du plateau médicotechnique (imagerie, biologie, aides sociales ou psychologiques, diététique).
- En hôpital de semaine : sur le même principe que l'hôpital de jour, les patients sont pris en charge entre 1 à 5 jours lorsqu'une surveillance plus importante est nécessaire.
- En hôpital de nuit : créé à la demande des patients ne voulant pas interrompre leur activité journalière, elle permet de réaliser certains soins spécifiques. Toutefois l'ensemble du plateau médicotechnique ne sera pas opérationnel de nuit. [7]

❖ Le circuit des anticancéreux :

La manipulation des anticancéreux se fait conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) de pharmacie hospitalière, dictées en application de l'article L.5125-5 du Code de la Santé Publique. Il faut noter que depuis 2002 les textes sont adaptés afin de permettre une préparation des anticancéreux dans les secteurs libéraux et de faciliter la mise en œuvre des soins à domicile. Ces BPP concernent au même titre les thérapies cytotoxiques et ciblées.

La base de la manipulation est l'obligation de centraliser la préparation des anticancéreux sous responsabilité pharmaceutique de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), celle-ci garantissant la qualité et la sécurité de toute préparation administrée.

Toute préparation est nominative, préparée extemporanément et consécutive à une prescription du médecin spécialiste, ce dernier ayant précisé toutes les mentions légales concernant le patient, les médicaments et le protocole de référence. Cette préparation ne débute qu'après accord du prescripteur lorsque le bilan pré-thérapeutique est satisfaisant. Suite à ce « Feu vert » ou « OK Chimio », une fiche de fabrication est éditée. Aujourd'hui, tout le circuit du médicament anticancéreux est géré le plus souvent par un système informatique. Les protocoles sont référencés et le système gère les modalités de préparation, les dilutions, les reconstitutions, la conservation, les stabilités, la péremption, ...

conformément aux bonnes pratiques. Le logiciel permet d'établir un calendrier des cures prévues en fonction du rythme des cycles.

Autour du « OK Chimio », le circuit du médicament se met en place :

- Prescription nominative par le médecin dans le service, visible informatiquement à la PUI,
- Décision du médecin d'administrer la cure prévue = OK Chimio,
- Validation pharmaceutique,
- Edition de la fiche de fabrication selon les BPP,
- Cueillette et désinfection des flacons,
- Préparation en Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC),
- Double contrôle en cours de préparation,
- Contrôle et libération de la préparation par le pharmacien,
- Administration au patient.

La préparation en ZAC garantit la stérilité des préparations reconstituées et évite la contamination de l'environnement par les anticancéreux. Les locaux et équipements sont conçus de manière à garantir des qualités biologiques et particulières parfaitement maîtrisées. Différentes techniques garantissent cette propriété.

Les préparations de chimiothérapie sont des préparations magistrales, c'est-à-dire préparées au jour le jour pour un patient donné pour une indication donnée. Elles se présentent sous forme de poches (PVC ou non) contenant une solution de perfusion (généralement Na Cl 0.9% ou Glucose 5%), de diffuseurs portables, de cassettes pour pompe à perfusion ou de seringues contenant le produit pur ou dilué. [7]

2.7. Chimiothérapie à domicile : *ambulatoire*

Le domicile du patient est son lieu de vie ordinaire d'où le cancer va l'éloigner pour qu'il reçoive des soins en milieu hospitalier. Cet environnement familial est source d'apaisement pour le malade chronique. Ainsi, une prise en charge ambulatoire pourrait améliorer la qualité de vie du patient cancéreux. D'autre part, au cours des dernières années, les hospitalisations et leur durée ont diminué pour des raisons techniques (désencombrement des hôpitaux), économiques (maîtrise des coûts) et liées aux modalités de soins.

La difficulté de l'hospitalisation à domicile consiste à préserver la qualité des soins tout au long du parcours du patient, autrement dit de disposer du meilleur traitement possible, de l'accès aux innovations, d'équipes performantes, des dispositifs adéquates aux soins, des aides à la vie et ceci dans les mêmes conditions financières et matérielles qu'en hospitalisation traditionnelle.

En l'absence d'une structure d'HAD, les soins à domicile s'adressent à des patients adultes ou enfants nécessitant des soins médicaux et paramédicaux continus et nécessairement coordonnés.

Ils impliquent l'installation au domicile de matériel adapté par un pharmacien ou un prestataire de service et d'une formation spécifique du personnel soignant vis-à-vis des actes de soins et de manipulation de ce matériel.

Le médecin oncologue prescrit le protocole de chimiothérapie, le rythme des cures et le nombre de cures à administrer à domicile et il renouvelle ou modifie le traitement après consultation hospitalière.

PARTIE THEORIQUE

On distingue 2 cas : soit le malade reçoit sa première cure à l'hôpital de jour et les suivantes à domicile avec intervention du médecin généraliste, soit un diffuseur ou une cassette sont branchés à l'hôpital et une infirmière libérale prend le relais pour surveiller, administrer le traitement suivant, débrancher le dispositif en fin de traitement et entretenir la voie veineuse centrale. Dans le premier cas, le médecin généraliste, informé et formé par le médecin coordonateur donne à chaque nouvelle cure le « feu vert » écrit pour l'administration de la chimiothérapie après examens biologiques et cliniques satisfaisants. En relation avec le médecin coordonateur, il gère les éventuels effets indésirables. L'infirmière libérale, le médecin généraliste et le pharmacien d'officine prennent le relais de l'équipe hospitalière.

Certaines conditions permettent de favoriser la prise en charge à domicile :

- Cette possibilité ambulatoire est abordée dès la première cure par les oncologues.
- Des supports écrits des protocoles de chimiothérapie sont adaptés à la situation.
- Des ordonnances spéciales « Chimiothérapie » quittent l'hôpital pour arriver au domicile. Elles sont élaborées avec les pharmaciens hospitaliers et officinaux, les infirmières hospitalières et libérales et la Caisse Primaire d'Assurance Maladie,
- La plupart des cytotoxiques, thérapies ciblées ou autres sont disponibles à l'officine.
- L'achat des médicaments hospitaliers est simple.
- La gestion des pompes portables est assurée par une unité de coordination.
- Les infirmiers libéraux sont formés et équipés en matériel suffisant par le biais de l'hôpital qui contacte le pharmacien ou le prestataire. Le médecin coordonateur sait se rendre disponible. [7]

Chapitre 3 :
Etude monographique
des antimétabolites

3.1. Définition :

Les antimétabolites sont des agents cytotoxiques interférant avec la synthèse des constituants de l'ADN ; ce sont des analogues structuraux, d'une part, des bases puriques et pyrimidiques (ou des nucléosides correspondants) et d'autre part, des coenzymes foliniques, car ces derniers interviennent à des nombreuses étapes de la biosynthèse purique et pyrimidique. Leur premier mécanisme d'action est donc de provoquer une carence en nucléotides provoquant une inhibition de la réplication. En fait, certains d'entre eux sont capables de s'incorporer frauduleusement dans les acides nucléiques, provoquant des anomalies qui conduisent à la mort cellulaire par d'autres mécanismes, y compris des cassures de l'ADN.

Les antimétabolites peuvent de par leur présence avoir des effets toxiques sur les cellules, comme l'arrêt de la croissance et de la division cellulaire, de sorte que ces composés sont utilisés dans les chimiothérapies contre les cancers. [43]

3.2. Etude monographique :

3.2.1. 5 FLUORO-URACILE :

- Classe pharmaco thérapeutique : Antimétabolite (antagoniste pyrimidique).

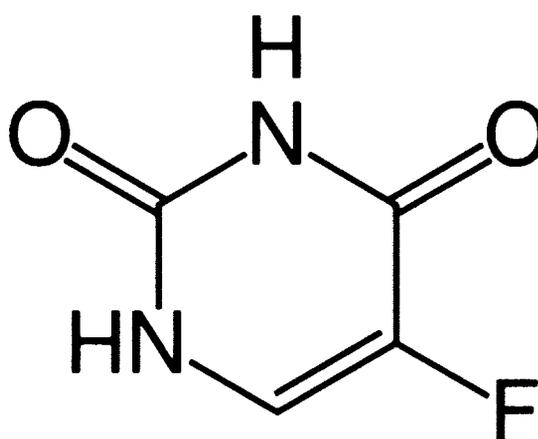


Figure7 : Structure chimique du 5-fluoro-uracile. [10]

3.2.1.1. Présentation

Flacon de solution injectable dosé à :
250 mg/5 ml ; 500 mg/10 ml ; 1 000 mg/20 ml. [9]

3.2.1.2.. Propriétés pharmacologiques :

➤ Mécanisme d'action :

Le 5 fluoro-uracile (5-FU) est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques, actif après métabolisme intracellulaire en 5-dUMP, 5-FUTP et 5-FdUTP.

Le 5-dUMP bloque la synthèse de l'ADN via l'inhibition de la thymidylate synthétase.

Le 5-FUTP et le 5-FdUTP s'incorporent directement dans l'ADN ou l'ARN nucléaire.

Le 5-FU est potentialisé en cas d'association à l'acide folinique, au lévamisole et à l'interféron alpha. [9][35]

➤ Mécanisme de résistance :

Absence de résistance pléiotropique de type MDR.

Modification qualitative (mutations) ou quantitative (augmentation de l'expression) de la thymidylate synthétase.

Faible formation de FdUMP.

Instabilité du complexe ternaire TS-FdUMP, acide folinique. [9][35]

➤ Pharmacocinétique :

La cinétique est biphasique, non linéaire lors d'administrations.

IV courtes, En perfusion continue, il est noté des variations circadiennes des concentrations sériques, plus basses le jour.

• Absorption :

Après administration par voie orale, l'absorption est très variable.

La biodisponibilité varie de 0-80 %.

• Distribution :

Faible liaison aux protéines plasmatiques (< 30 %).

Faible passage dans le LCR.

• Métabolisme :

Le métabolisme est hépatique.

• Élimination :

Biblio-fécale prédominante, urinaire (15 à 20 %) et pulmonaire.

Demi-vie d'élimination = 15 minutes. [9][35]

3.2.1. 3. Renseignements thérapeutiques :

➤ Indications : (adulte)

Adénocarcinomes digestifs métastatiques et cancers colorectaux après résection en adjuvant.

Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional et en rechute.

Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures œsophagienne. [9][35]

➤ Contre-indications :

Grossesse, Allaitement.

Hypersensibilité au médicament.

Adénocarcinomes ovariens. [9][35]

➤ **Toxicité :**

- Hématologique.
- Digestive : Nausées, Vomissements. Diarrhées. Stomatite.
- Alopécie.
- Cutanée : Desquamation palmoplantaire, Hyperpigmentation, photosensibilisation Aggravation si exposition solaire, Rash, urticaire.
- Cardiaque. [9][35]

3.2.1.4. Interactions médicamenteuses :

➤ **Vaccins contre la fièvre jaune :**

Contre-indication. Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

➤ **Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) :**

Association déconseillée. Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

➤ **Warfarine :**

Association déconseillée. Augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR.

➤ **Acide folinique :**

A prendre en compte. Potentialisation des effets à la fois cytotoxiques et indésirables du fluoro-uracile à prendre en compte.

➤ **Interféron alfa :**

A prendre en compte. Augmentation de la toxicité gastro-intestinale à prendre en compte.

➤ **Métronidazole, Ornidazole :**

Augmentation de la toxicité du fluoro-uracile par diminution de sa clairance à prendre en compte. [9]

3.2.2. CAPÉCITABINE :

- **Classe pharmaco thérapeutique :** Anti métabolite (pro-médicament du 5 FU).

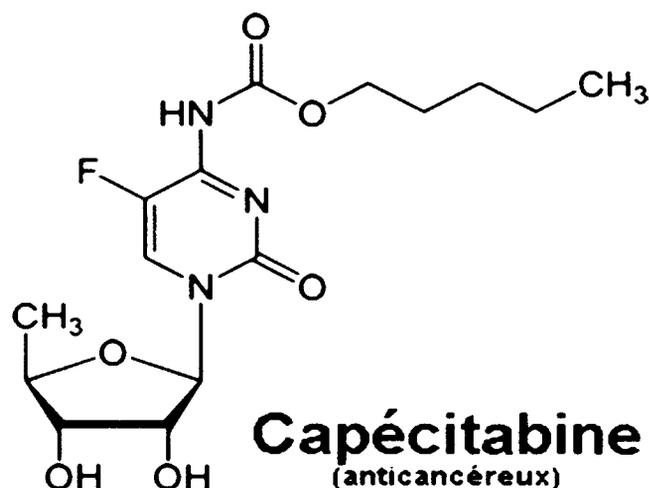


Figure 8 : Structure chimique du capécitabine.[10]

3.2.2.1. Présentation :

Comprimés pelliculés, non sécables, dosés à 500 mg (pêche), en flacon de 120 comprimés pour les 500 mg. [9]

3.2.2.2. Propriétés pharmacologiques :

- **Mécanisme d'action :**

Le capécitabine est un fluor pyrimidine qui est transformée dans le foie par une carboxyestérase en 5'-déoxy- 5fluorocytidine, puis dans les tissus et dans le foie en en 5'-déoxy-5fluorouridine (5'-DFUR) par une cytidine désaminase. Le 5'-DFUR est converti en 5 Fluorouracile principalement au niveau des tissus tumoraux par la thymidylate phosphorylase. [9][35]

- **Mécanismes de résistance :**

Une activité insuffisante de la thymidine phosphorylase, ainsi qu'une activité élevée de la dihydropyrimidine déshydrogénase au niveau des cellules tumorales sont des mécanismes de résistance potentiels à la capécitabine. [9][35]

➤ **Pharmacocinétique :**

La cinétique est linéaire, non cumulative mais avec une large variation interindividuelle, essentiellement due aux différents systèmes enzymatiques impliqués dans la métabolisation de la capécitabine.

• **Distribution**

Absorption : > 70 %

T max : 1,5 heures (pic de 5FU en 2 heures)

Liaison aux protéines plasmatiques : 60 %

(Albumine : 35 %)

• **Métabolisme :**

Hépatique et tissulaire tumoral conduisant au 5 Fluorouracile puis en métabolites de celui-ci.

• **Élimination**

Demi-vies : 45 minutes ; métabolites : 3-4 heures.

Excrétion majoritaire par voie urinaire dont 3% sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolites.

Élimination biliaire faible (2,5%). [9][35]

3.2.2.3. Renseignements thérapeutiques :

➤ **Indications**

Cancer colorectal métastatique

Cancer du sein métastatique résistant. [9][35]

➤ **Contre-indications**

Grossesse - Allaitement.

Hypersensibilité au 5 Fluorouracile. [9][35]

➤ **Toxicité :**

- Hématologique essentiellement lymphopénie et anémie peu sévères.
- Digestive : Nausées, vomissements, diarrhées.
- Stomatite.
- Gastralgies.
- Alopécie.
- Cardiaque.
- Cutanée : Syndromes main-pied, Dermatite.
- Hépatique : Hyper bilirubinémie, Élévation des transaminases et des phosphatases alcalines
- Fatigue [9] [35]

3.2.2.4. Interactions médicamenteuses :

➤ **Vaccins contre la fièvre jaune :**

Contre-indication. Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

➤ **Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) :**

Association déconseillée. Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

➤ **Autres :**

Antiacides : faible augmentation du taux plasmatique de capécitabine
Anticoagulant oraux coumariniques. [9]

3.2.3. GEMCITABINE :

➤ Classe pharmaco thérapeutique : Antimétabolite (antagoniste pyrimidique).

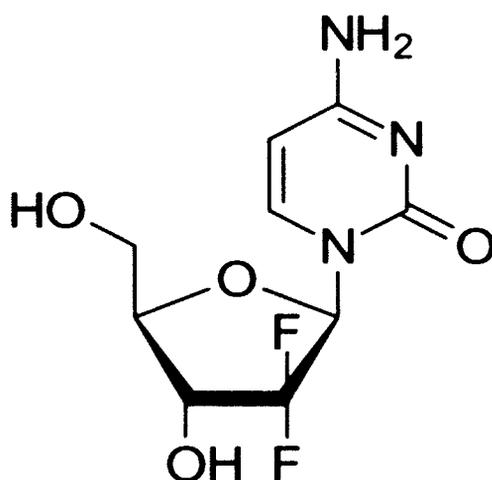


Figure 9 : Structure chimique du Gemcitabine. [10]

3.2.3.1. Présentation :

Flacon de lyophilisat pour usage parental dosé à :
200 mg et 1000 mg. [9]

3.2.3.2. Propriétés pharmacologiques :

➤ **Mécanisme d'action :**

La gemcitabine est un analogue nucléosidique qui nécessite une double activation intracellulaire (phosphorylation).

Ses dérivés actifs sont de faux substrats pour la ribonucléotide réductase, enzyme qui transforme les ribonucléotides en désoxynucléotides et peuvent s'incorporer dans la double hélice d'ADN à la place du CTP. Ils inhibent donc la synthèse de l'ADN et ses processus de réparation. [9][35]

➤ **Mécanisme de résistance :**

Non renseigné. [9][35]

➤ **Pharmacocinétique :**

La cinétique est bi phasique, linéaire et schéma-dépendante.

• **Distribution :**

Liaison aux protéines plasmatiques : négligeable.

• **Métabolisme :**

Métabolisation par la cytidine déaminase tissulaire, en métabolite inactif dont la demi-vie est de 33 à 85 heures.

• **Élimination :**

Majoritairement urinaire (10 % sous forme inchangée).

Demi-vie d'élimination de 50 minutes pour les perfusions d'une heure environ, et de 5 à 6 heures pour de plus longues perfusions. [9][35]

3.2.3.3. Renseignements thérapeutiques :

➤ **Indications :** (adulte)

Cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.

Adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique.

Cancer de la vessie au stade invasif. [9][35]

➤ **Contre-indications :**

Grossesse, allaitement.

Hypersensibilité au médicament.

Association concomitante à la radiothérapie en raison du risque de radiosensibilisation, de fibroses pulmonaires et œsophagiennes sévères. [9][35]

➤ **Toxicité :**

- Hématologique : Leucopénie, Thrombopénie, Anémie hémolytique.
- Digestive : Nausées, Vomissements, Mucite.
- Alopécie.
- Syndrome grippal.
- Cardiovasculaire : Œdèmes périphériques, Hypotension.
- Cutanée
- Rash, prurit.
- Hépatique
- Augmentation transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines.
- Rénale : Protéinurie, Hématurie, Micro angiopathie thrombotique.
- Pulmonaire : Fibrose pulmonaire en cas d'association à la radiothérapie. [9][35]

3.2.3.4. Interactions médicamenteuses :

➤ **Vaccins contre la fièvre jaune :**

Contre-indication. Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

➤ **Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) :**

Association déconseillée. Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. [9]

3.2.4. PEMETREXED DISODIQUE:

➤ **Classification pharmaco thérapeutique :** Antimétabolites (Antifoliques).

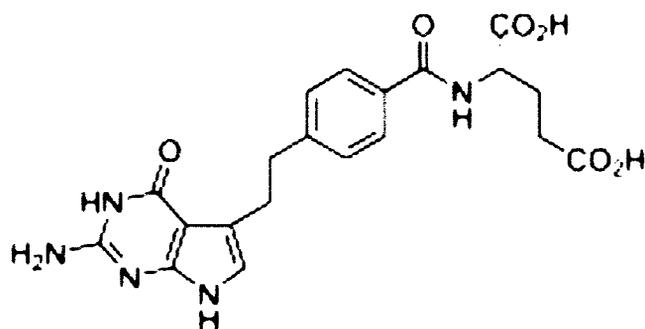


Figure 10 : Structure chimique du Pémétrexed disodique. [10]

3.2.4.1. Présentation :

Poudre lyophilisée ; de couleur blanche à jaune pâle ou jaune verdâtre pour solution à diluer pour perfusion à 500 mg : Flacons, boîtes unitaires. [35]

3.2.4.2. Propriétés pharmacologiques :

➤ **Mécanisme d'action :**

Le Pémétrexed est un agent antinéoplasique antifolate multicible qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire.

Des études in vitro ont montré que le Pémétrexed se comporte comme un antifolate multicible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse de novo de la thymidine et des nucléotides puriques. Le Pémétrexed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits, et les protéines membranaires transporteuses de folates. Une fois dans la cellule, le pémétrexed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folyl-polyglutamate synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT.

La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendants qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamates ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales. [36]

➤ **Mécanisme de résistance :**

Non renseigné.

➤ **Pharmacocinétique :**

La pharmacocinétique du Pémétréxed administré en monothérapie à raison de 0,2 à 838 mg/m² par perfusion pendant 10 minutes.

• **Absorption :**

Le degré d'exposition de l'organisme au Pémétréxed et la concentration plasmatique maximale (C max) augmentent proportionnellement à la dose.

La pharmacocinétique du Pémétréxed est constante au cours des cycles répétés de chimiothérapie.

• **Distribution :**

Les études in vitro indiquent que le Pémétréxed est lié aux protéines plasmatiques à environ 81 %.

Le taux de liaison aux protéines n'est pas influencé par une dysfonction rénale.

• **Métabolisme :**

La métabolisation du Pémétréxed est négligeable.

• **Élimination :**

Le Pémétréxed est éliminé essentiellement par les reins, 70 à 90 % de la dose administrée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine au bout de 24 heures. La clairance totale du Pémétréxed est de 91,8 ml/min et la demi-vie d'élimination plasmatique est de 3,5 heures chez les sujets qui ont une fonction rénale normale. [23]

3.2.4.3 .Renseignements thérapeutiques :

➤ **Indication :**

Le Pémétréxed est utilisé dans la prise en charge de :
cancers bronchopulmonaires non à petites cellules.
mésothéliomes pleuraux malins. [35]

➤ **Contre-indications :**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Allaitement.

Association concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune. [35]

➤ **Toxicité :**

- Hématologique : Leucopénie, Thrombopénie, Anémie.
- Troubles digestifs : Diarrhée, Constipation, vomissement, stomatite
- Eruption cutané.
- Prurit.
- Alopécie.
- Fatigue.
- Fièvre. [42][35]

3.2.4.4. Interactions médicamenteuses :

➤ **Vaccins contre la fièvre jaune :**

Contre-indication. Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

➤ **Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) :**

Association déconseillée. Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Il y a lieu d'utiliser un vaccin inactivé s'il existe (par ex., poliomyélite).

➤ **Acide acétylsalicylique :**

L'acide acétylsalicylique (AAS) ne modifie pas la pharmacocinétique du Pémétréxed s'il est pris à des doses faibles à modérées (325 mg par voie orale toutes les 6 heures).

➤ **Produits de chimiothérapie :**

La pharmacocinétique du Pémétréxed n'est pas influencée par l'administration concomitante de Cisplatine ou de Carboplatine.

De même, le Pémétréxed n'influe pas sur les paramètres pharmacocinétiques du platine total.

➤ **Vitamines :**

Les suppléments d'acide folique par voie orale et de vitamine B12 par voie intramusculaire ne modifient pas la pharmacocinétique du Pémétréxed. [23]

3.3. Destruction du médicament :

Ces médicaments ont presque la même méthode de destruction. En l'absence de données spécifiques de l'OMS, destruction thermique dans des incinérateurs homologués à pyrolyse à une température supérieure ou égale à 1200°C. [9]

Chapitre 4 :
Règlementation et gestion
des anticancéreux

4.1. Législation des médicaments anticancéreux :

La législation repose d'une part sur des textes du code du travail applicables dans l'intérêt de l'hygiène et de la sécurité du travail, d'autre part sur les textes du code de la santé publique garantissant la qualité du médicament. Elle est complétée par des textes spécifiques et recommandations précises émanant du ministère de la santé.

Contrairement à notre pays, plusieurs pays développés ont établi des règles pour prévenir les risques liés à la manipulation des cytotoxiques considérés comme des médicaments dangereux qui peuvent provoquer des effets cancérogènes, mutagènes ou effets sur la descendance.

C'est en 1970, aux Etats-Unis, que l'exposition des professionnelles aux médicaments dangereux et les risques potentiels pour la santé du personnel soignant ont été considérées pour la première fois comme problème de sécurité. En France, c'est en 1987 que la première circulaire relative à la manipulation des anticancéreux est apparue, elle est rédigée par le ministère des affaires sociales et de l'emploi.

Ensuite dans les années suivantes, une série de textes relatives à la manipulation des médicaments anticancéreux dangereux en milieu hospitalier ont été publiés, parmi ceux-ci :

- Circulaire DH/DPM 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.
- Circulaire DGS 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmières participant aux chimiothérapies anticancéreuses.
- La directive européenne du 28 juin 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérogènes.
- Loi 92-646 du 13 juillet 1992 relative à l'élimination des déchets ainsi qu'aux installations classées pour la protection de l'environnement
- Circulaire DGS/DH 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.
- Le décret du 1 février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la production.
- Bonnes Pratiques de Préparations parues en 21/11/2007 : Lignes directrices particulières pour les préparations de médicaments contenant des produits à risque ou dangereux pour le personnel et l'environnement. [9][4].

4.2. Gestion des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier :

Le fonctionnement optimal des hôpitaux est conditionné par l'acquisition des produits pharmaceutiques.

La gestion de ces produits nécessite un travail d'équipe, encadré par les professionnels du médicament que sont les pharmaciens, médecins, techniciens supérieurs et préparateurs en pharmacie, infirmiers, et autres agents de santé. [24].

Les principaux objectifs de cette gestion sont :

- Avoir toujours un stock minimum de médicaments et de matériel médical à disposition pour éviter les ruptures.
- Connaître l'endroit de chaque produit, un rangement ordonné est important pour ceci,
- Connaître à tout moment la quantité dont nous disposons en stock,
- Préparation des commandes en fonction du stock physique : si on commande trop, on aura un stock excessif et une mauvaise rotation ; si on ne commande pas assez, on aura des ruptures de stock.
- Contrôler le stock : s'il n'y a pas de vol, de pertes, d'erreurs ou un manque.
- Eviter les pertes et les périmés.
- Préparer un conditionnement correct lors de la délivrance au patient capable de protéger et de faciliter la bonne administration du médicament. [11].

4.2.1. Approvisionnement de la pharmacie en médicaments anticancéreux :

Approvisionnement est le processus permettant l'acquisition des produits pharmaceutique dont les médicaments anticancéreux .Cette acquisition doit prendre en considération la gamme de produits à acheter, les quantités, les prix et la qualité des médicaments et du conditionnement. [12].

Ce système comprend de nombreuses étapes :

- Estimation des besoins ;
- Sélection des fournisseurs ;
- Sélection des méthodes et des conditions d'achat ;
- Réception des commandes ;
- Gestion des stocks ; [12].

Un bon approvisionnement des médicaments anticancéreux doit permette de :

- Garantir la qualité des produits fournis ;
- Assurer la livraison des articles dans le temps impartis (ceci afin d'éviter les ruptures de stock et leurs conséquences) ;
- Diminuer les couts d'achat. [22].

Le système d'approvisionnement en produits pharmaceutiques est à la base de toute gestion pharmaceutique comme l'indique la figure 11 :

PARTIE THEORIQUE

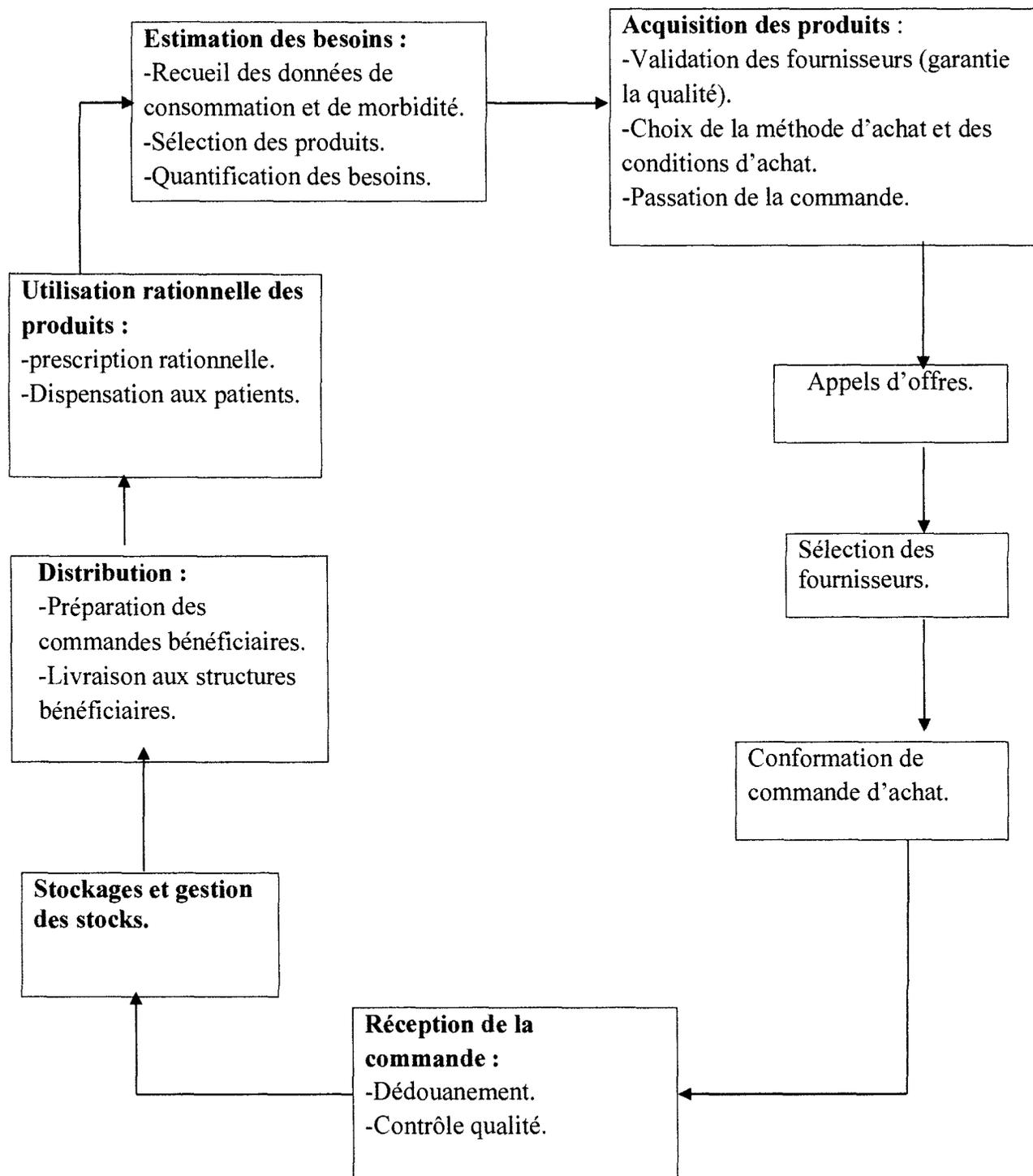


Figure 11 : Schéma des systèmes d'approvisionnement pharmaceutiques. [12]

4.2.1.1. Sélection des médicaments :

Avant d'acquérir des produits , il faut sélectionner et lister les produits pharmaceutiques définis selon les besoins correspondants ; cela amène à l'établissement des nomenclatures spécifiques de chaque services , en se basant sur des listes préétablies comme par exemple la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques définie par l'article 176 de la loi 85-05 du 16 février 1985 modifiée et complétée par la loi N°08-13 juillet 2008 relative à la protection et la promotion de la santé .[33][28].

Les médicaments anticancéreux sont enregistrés à nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine fixée le 30 juin 2015.

L'établissement des nomenclatures par service a été imposée par l'instruction N°004MSP/MIN du 29 septembre 1996 relative aux conditions et de mise en place de nomenclatures des produits pharmaceutiques dans les services et d'établissements publics de santé , et il est mentionné comme nécessaire dans la circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22 /11/2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé , pour l'établissements des besoins et la détermination précise des commandes à effectuer .[40] [41]

Selon l'arrêté N°079/MSP/du 24 août 1996 portant la création de la pharmacie principale au sein des centres hospitalo-universitaires, le pharmacien hospitalier participe à l'élaboration de ces nomenclatures par services et par unité du C.H.U. Il travaille ainsi en collaboration avec les chefs de services qui sont tenu de proposer des nomenclatures pour chaque service . Cette nomenclatures doit comprendre :

- Les médicaments d'usage courant ;
- Les spécifiques à la spécialité du service. [39]

Seuls les produits inscrits dans la nomenclature du service peuvent être commandés. Les commandes de produits hors nomenclature de l'établissement sont honorées sur présentation d'une ordonnance établie par le chef de service. (Circulaire N° 02 du 10 août 1996). [38]

En tant que de besoin, un service pourra disposer de médicaments non inscrits dans sa nomenclature sur la base d'une prescription nominative adressée au pharmacien responsable de l'établissement. Cette procédure au demeurant exceptionnel est destinée à répondre à des cas de figure de malade hospitalisé relevant simultanément deux ou plusieurs pathologies.

(Instruction N°004 MSP/MIN du 29 septembre 1996). [40]

Afin de répondre aux besoins de son service en médicaments anticancéreux, le chef de service peut établir une demande d'introduction d'un médicament anticancéreux à la nomenclature de service lorsqu'il juge cela nécessaire à l'activité du service . Cette demande est alors validée par le pharmacien chef et visée par le directeur de l'établissement hospitalier. [33].

4.2.1.2. Estimation des besoins :

L'estimation des besoins consiste à évaluer le plus précisément possible ,aussi bien qualitativement que quantitativement ,les besoins en produit pharmaceutique et donc assurer à chaque structure de santé médicale un approvisionnement approprié ;en évitant l'absence ,l'inadéquation ou l'insuffisance des produits ou gaspillage de produits inutilisés ou inutilisables (par exemple, les surstocks ,les médicaments périmés).[12][28].

Pour assurer un bon système d'approvisionnement pour chaque service, une série des mesures réglementaire a été mise au point, parmi ceux-ci on peut citer la circulaire N°007/MSP/CAB/MIN du 09 mars 1986 dont l'objectif était de contrôler la consommation prévisionnelle en médicaments par service. [36]

Différents outils de quantification des besoins en médicaments en général et des anticancéreux en particulier sont utilisés :

1) Consommation Moyenne Mensuelle (CMM) :

C'est le paramètre le plus important pour l'estimation des besoins en médicaments .La CMM sera calculé régulièrement grâce aux fiches de stock. Ces outils, permettent au gérant de la pharmacie de comptabiliser par période les sorties de chaque médicaments.

La CMM sera inscrite sur la fiche de stock de chacun des médicaments. [11].

$$\text{CMM} = \frac{\text{Somme des sorties}}{\text{Nombre de mois}}$$

2) Stock de roulement (Sr) :

Il s'agit du stock pour satisfaire la demande entre les livraisons. Ce stock de roulement doit tenir compte de la périodicité et du délai de livraison. [11].

$$\text{Sr} = \text{CMM} \times (\text{PC} + \text{DL})$$

- Avec PC =Périodicité des Commandes.
- DL=Délais de Livraison.

PARTIE THEORIQUE

3) Stock de sécurité (SS) :

C'est le stock estimé nécessaire pour faire face à une éventuelle augmentation des consommations (non prévues au départ) et un éventuel prolongement du délai de livraison. Le SS sert à faire face aux imprévus de consommation, et permet d'avoir le produit en cas de rupture de stock .Il est calculé selon la formule suivante :

$$SS = DL \times CMM + \text{quantité estimée pour couvrir une augmentation imprévue de la consommation.}$$

4) Stock minimum (SMi) :

C'est le stock minimum en fin de période ou le seuil à partir duquel on doit procéder à la commande .Il est calculé selon la formule suivante :

$$SMi = DL \times CMM + SS$$

5) Stock maximum (SMax):

C'est le maximum de stock que peut avoir la pharmacie hospitalière en début de période. Le SMax se calcule par la formule :

$$SMax = Sr + Ss$$

6) Délai de livraison (DL) :

C'est la période, exprimée en mois, entre la date d'envoi d'une commande et la date de réception effective de commande. [24].

7) Quantité à commander (Qc) :

Elle doit tenir compte du stock disponible restant dans la pharmacie, elle est calculée comme suite :

$$Qc = Ss + Sr - \text{Stock restant}$$

Donc : si Stock restant = Stock de sécurité : lancer la commande. [11].

4.2.1.3. Commande :

La commande des médicaments anticancéreux s'effectue librement auprès des différents fournisseurs publics et privés.

Le pharmacien responsable doit établir un bon de commande mensuel des produits pharmaceutiques dans le strict de la nomenclature de l'établissement, qu'il signe conjointement avec le directeur.

Ce bon doit évaluer financièrement pour permettre un suivi de la comptabilité des engagements. (Instruction N°003MSP/MIN/du 29 Septembre 1996).

Le bon de commande est déposé auprès du fournisseur par le pharmacien responsable ou par une personne dûment mandaté. Le double de ce bon devra être visé par le fournisseur. (Instruction N°003MSP/MIN/du 29 Septembre 1996). [1]

4.2.1.4. Réception :

La réception permet l'acquisition réelle de produit. La livraison de produits se fait obligatoirement en présence du pharmacien responsable ou de son assistant afin de contrôler la conformité des produits au vu du bon de commande émis. (Circulaire N°02 du 10 Aout 1996). [38]

La vérification de la conformité, la quantification des produits livrés et le contrôle de leur date de péremption, sont à la charge du responsable de la pharmacie qui effectue toutes ces opérations au vu du bon de commande qui a été émis, ainsi que du bon de livraison et de la facture qui ont été réceptionnés. (Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22 /11/2005). [41]

Lorsque la livraison est conforme, la facture est adressée au responsable du service économique de l'établissement pour sa prise en charge et son ordonnancement. [1]

4.2.1.5. Détention :

Les médicaments anticancéreux (du stock principal de la pharmacie et des sous –stocks des unités de soins) sont conservés tout en respectant les règles générales, les conditions particulières d'entreposage et de manipulation spécifiques. [28].

Des procédures de stockage doivent être rédigées et appliquées, indiquant notamment :

- Tous les produits doivent toujours être conservés dans leur emballage d'origine ;
- Les produits doivent être rangés par forme galénique (injectables, comprimés....), sous dénomination commerciale et par ordre alphabétique ;
- Les produits ayant la durée de conservation la plus courte (date de péremption proche ou stock ancien) doivent être placés devant ceux dont la durée de conservation est la plus longue (date de péremption éloignée ou stock récent).C'est le principe de premier expire premier sorti. [24].

4.2.1.6. Contrôle de Stock :

Le contrôle doit être régulier pour permettre une bonne maîtrise de gestion, minimiser les pertes et situer les responsabilités en cas de problèmes.

Les contrôles seront exercés tant sur la qualité des médicaments (dates de péremption, conditions de conservation, état des médicaments) que sur les quantités détenues en stock (disponibilité suffisante et exactitude des stocks).

Pour contrôler le stock, il faut faire régulièrement un inventaire. L'inventaire est le stock qui existe à un moment donné. Il s'agit de faire la liste et de compter tout ce qui est physiquement présent dans la pharmacie, puis de valoriser le stock disponible de médicaments. [11].

4.2.1.7. Compatibilité :

❖ Fiche de stock :

Les fiches de stock des produits pharmaceutiques constituent l'interface des écritures comptables, contenues dans le registre de la pharmacie .Les écritures relatives au mouvement de tout produit doivent être tenues à jour afin de permettre un contrôle aisé de la situation des stocks et prévenir les déperditions de toute matière.

La tenue de ces fiches doit être exigée au niveau de toutes les pharmacies hospitalières, extrahospitalières et de service. [3].

❖ Main courante :

La tenue de ce registre est d'une importance capitale ; il est destiné au suivi et au contrôle de tous les mouvements quantitatifs des entrées et sorties, ainsi que de la situation des stocks physiques qui doivent être tenus à jour.

Le prix unitaires des produits doit être porté à côté de la DCI afin de permettre la détermination de la valeur des stocks. Un état valorisé des entrées et sorties ainsi que des stocks doit être élaboré mensuellement. (Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 relative à la gestion de produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé). [41]

❖ **Enregistrement :**

L'utilisation de l'outil informatique permet de contrôler à tout moment de l'état du stock physique ; Ainsi les mouvements des anticancéreux au niveau de la pharmacie doivent être enregistrés quotidiennement.)

Epipharm est un logiciel de gestion pharmaceutique qui porte toutes les données pour chaque produit depuis sa réception (quantité, DCI, forme, dosage, prix...) jusqu'à sa consommation afin d'éviter toute rupture inattendue du stock ou toute perte, mais il pose le problème de traçabilité des opérations par la suppression de l'historique et les nombreux bogues.

Pour cela des nouveaux logiciels de gestion de produits pharmaceutiques ont été mis en place comme Intellix et le logiciel Trico. [1].

4.2.2. Dispensation et destruction des médicaments anticancéreux :

4.2.2.1. Prescription et dispensation :

➤ Prescription :

Les médicaments anticancéreux sont soumis à une prescription hospitalière, qui doit être effectuée par des spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Selon les articles 3,4 et 5 de l'arrêté N°069/MSP/MIN du 16 juillet 1996 portant réglementation de la dispensation des substances vénéneuses dans les établissements hospitaliers, cette prescription doit être individuelle et effectuée par écrit, datée et signée du prescripteur. La signature doit être authentifiable. L'original de la prescription est conservé dans le dossier médical, une copie est remise à la pharmacie.

Les prescriptions doivent comporter :

- Identification de l'établissement et de l'unité de soins ;
- Identification du prescripteur avec l'intitulé précis de sa fonction ;
- Identification précise du malade : nom, prénom, sexe, âge, cas échéant, taille et le poids ;
- Identification du ou des médicaments (s), la dénomination et s'il s'agit d'une préparation magistrale, la forme pharmaceutique, le dosage, la posologie et la durée du traitement, la voie d'administration ;

- Toute autre information nécessaire à la dispensation du ou des médicaments (s) concerné (s).

Toutes les précautions doivent être prises pour éviter les pertes, les vols et les falsifications des ordonnances .A cet effet, les prescriptions écrites sont effectuées sur les ordonnances réservées à l'usage de l'établissement, extraites de blocs d'ordonnances numérotés et paginés. Les blocs d'ordonnances et tout tampon d'identification doivent être sous clef. Toutes autres précautions complémentaires en fonction des caractéristiques de chaque établissement peuvent être prises. [37]

➤ **Dispensation :**

La principale mission liée à l'exercice de la pharmacie est la dispensation des médicaments qui reste un acte pharmaceutique essentiel associant la délivrance des médicaments à :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe.
- La préparation éventuelle des doses à administrer.
- La mise à disposition d'informations nécessaires au bon usage des médicaments.

Le pharmacien est donc tenu d'étudier les commandes qui lui sont adressées par les services. (Article 7 de l'arrêté N°069 MSP/MIN/ du 16 juillet 1996).

Il existe deux grands modes de distribution des médicaments : la distribution globale et la distribution nominative.

Le premier est le système prédominant en Algérie ; les unités commandent les produits nécessaires à la pharmacie centrale et les produits sont stockés dans les pharmacies d'unités .Le deuxième système, est une distribution des produits préparés par dose unitaire pour chaque patient par la pharmacie centrale et délivrés dans les unités. [37]

3.2.2.2. Transport des anticancéreux entre la pharmacie et les services de soins :

Les médicaments anticancéreux doivent être conditionné, conservé et transporté de façon à prévenir toute contamination du personnel ou de l'environnement.

Tout transport de médicament anticancéreux entre la pharmacie et les unités de soins, doit se faire dans des conditions particulières de température et de l'humidité. [3].

3.2.2.3. Destruction :

Les déchets des médicaments anticancéreux (cytotoxiques) présentent un risque toxique. Les traitements anticancéreux sont susceptibles de générer, soit lors de la préparation du médicament, soit lors de son administration au patient plusieurs type de déchets.

On distingue deux sortes de déchets de médicaments anticancéreux :

- Les médicaments anticancéreux concentrés (médicaments avant préparation, restes de médicament, médicaments périmés...). Ces déchets sont éliminés suivant la filière incinération des déchets dangereux à 1000 - 1200 °C.

PARTIE THEORIQUE

- Les déchets souillés de médicaments anticancéreux (dispositifs médicaux et matériels utilisés pour l'administration : poches, tubulures, compresses, gants...) Ces déchets doivent être conditionnés dans un emballage spécifique adapté et doivent être obligatoirement incinérés. Le prétraitement par désinfection est interdit. [44].

Partie pratique

1. Introduction et objectif :

Notre travail comporte une étude rétrospective durant une période de deux années allant du 01 Janvier 2015 au 31 Décembre 2016, avec des objectifs ciblés aboutissant à des résultats quantifiables dont l'interprétation et l'analyse donneront un aperçu clair sur le profil de consommation des antitumoraux en prenant l'hôpital Frantz Fanon de Blida comme un échantillon représentatif permettant par la suite d'éclaircir les données et d'agrandir l'image sur les procédures de traitement de cancer en Algérie afin de visualiser les lacunes et comprendre les différents problèmes liés à cette thérapie.

Pour cela, nous avons analysé les données relatives aux mouvements des anticancéreux en particulier la classe des antimétabolites pour son importance qui apparaît dans : la consommation, la cherté, la toxicité, et parfois la non disponibilité ce qui exige de les demander chez les fournisseurs.

L'étude a ciblé les médicaments antimétabolites suivants :

- Capécitabine comp 500 mg.
- Fluoro-uracile inj 250 mg.
- Fluoro-uracile inj 500 mg.
- Fluoro-uracile inj 1000 mg.
- Gemcitabine inj 200 mg.
- Gemcitabine inj 1 g.
- Pémétréxed disodique inj 500 mg.

Nous avons étudié les mouvements de ces médicaments anticancéreux entre PCH – Fournisseurs et la pharmacie principale du CHU d'une part, et entre cette dernière et les différents services utilisateurs d'autre part. Les services les plus consommateurs sont :

- Service d'Oncologie.
- Service d'Hématologie.
- Pharmacie Hassiba Ben Bouali.

Notre étude s'est articulée autour de trois volets complémentaires :

- Le premier volet consistait à déterminer et analyser les mouvements chiffrés entre entrée et sortie des différentes classes thérapeutiques de médicaments.
- Le second volet porte sur la consommation des anticancéreux plus précisément dans trois services qui sont : le service d'Oncologie, d'Hématologie, et la pharmacie Hassiba Ben Bouali.
- Le troisième volet était plus centré sur le profil de consommation de l'anti métabolites dans le service d'Oncologie et la consommation mensuelle de chaque molécule au cours de douze mois des années 2015 et 2016.

2. Matériel et méthode :

La récolte de données a eu lieu au sein de service de pharmacie centrale d'hôpital Frantz Fanon de Blida en utilisant comme source de données différentes supports :

- Documentaire : fiche de stock, fiche de casier et registre main courante.
- Informatique : Logiciel d'EPIPHARM et Logiciel d-INTELLIX.

Les supports documentaires et informatiques assurent la traçabilité des mouvements des produits pharmaceutiques, ce qui permettra d'un coté de maîtriser :

- Les produits disponibles dans le stock avec la quantité de chaque produit dans le stock.
- Les consommations régulières qui constituent un élément d'orientation pour la quantité et la période de commande.
- D'un autre coté : le gain de temps et aussi une protection contre toute perte et déperdition des produits pharmaceutique.

Cependant nous avons été limitées dans notre étude pratique par :

- Problème de traçabilité des opérations par la suppression de l'historique du logiciel de gestion des produits pharmaceutiques EPIPHARM.
- Problème de sélection des anticancéreux parmi les autres médicaments dans le logiciel de gestion pharmaceutique : EPIPHARM.
- L'absence de réponse de certains services concernant le protocole d'utilisation des anticancéreux.

Les fiches documentaires utilisées fournissent des informations relatives aux mouvements de chaque produit notamment :

- **Date d'entrée** et **date de sortie** du produit de la pharmacie
- **Entrées** : nombre d'unités reçues à la pharmacie (boite, flacon, tube.)
- **Sorties** : nombre d'unités sorties de la pharmacie
- **Stock restant** : nombre d'unités restant dans le stock
- **Date de péremption.**

Les fichiers informatiques indiquent les informations suivant :

- Les données pour chaque produit depuis sa réception (quantité, DCI, forme, prix...) jusqu'à sa consommation afin d'éviter toute rupture inattendu du stock.
- Gérer la distribution détaillée des médicaments vers les services d'hospitalisation.
- Faire des évaluations et bilans de la consommation des produits pour une période donnée.
- Archivage et sauvegarde automatique des documents dans des emplacements pré définis par l'utilisateur, ce qui permet de connaître à tout moment les stocks de médicaments.

PARTIE PRATIQUE

- Une synthèse de ces données a permis de créer des tableaux représentatifs. Les données ont été saisies avec le logiciel EXCEL et représentées par des graphes réalisés par le même logiciel.
- Les graphes ont été établis sous forme de diagrammes en colonne.
- Les chiffres de consommation des médicaments anticancéreux pour chaque service et la consommation totale sont exprimés en unité thérapeutique : ampoule, comprimé.

3. Résultat et discussion :

3.1 .Première partie : Présentation des entrées et sorties annuelles des médicaments par classe thérapeutique :

La récolte des données présentées dans cette partie s'est faite au niveau de la pharmacie centrale du CHU Frantz Fanon.

Elle a concerné :

- Les entrées des années 2015 et 2016.
- Les sorties des années 2015 et 2016.

PARTIE PRATIQUE

3.1.1. Entrée et sortie des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016 :

3.1.1.1. Présentation des données :

Tableau 3 : Entrée des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016.

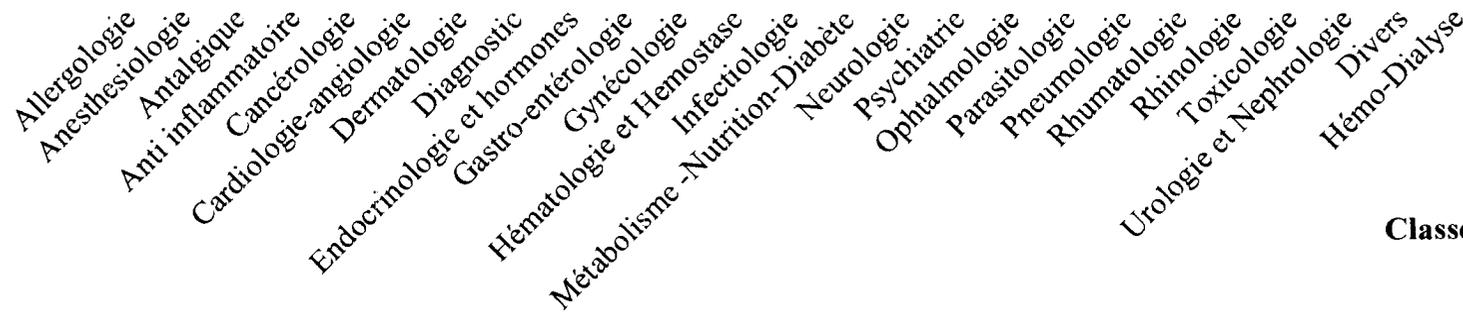
Classe thérapeutiques	2015	2016
Allergologie	21824	23760
Anesthésiologie	35113859	41236029
Antalgique	8097990	9511241
Anti inflammatoire	669488	784097
Cancérologie	424304832	738870711
Cardiologie-angiologie	70927583	50977486
Dermatologie	7166426	3219352
Diagnostic	23877312	21073665
Endocrinologie et hormones	15443174	20409673
Gastro-entérologie	12916813	7963084
Gynécologie	1695414	13092272
Hématologie et Hémostase	356284632	381096537
Infectiologie	157546676	147344892
Métabolisme -Nutrition- Diabète	20260850	26582095
Neurologie	28612397	9984387
Psychiatrie	943372	1972486
Ophtalmologie	659392	1173223
Parasitologie	14845	0
Pneumologie	171905	105768
Rhumatologie	38424062	19141695
Rhinologie	141472	176886
Toxicologie	118350	10708
Urologie et Néphrologie	5680261	4372279
Divers	6157551	2152652
Hémodialyse	18065602	15449628
Total général	1233316088	1516724607

PARTIE PRATIQUE

Consommation

800000000
700000000
600000000
500000000
400000000
300000000
200000000
100000000
0

2015 2016



Classe thérapeutique

Figure 12 : Présentation des entrées des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016.

PARTIE PRATIQUE

Tableau 4 : Sortie des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016 .

Classe thérapeutiques	2015	2016
Allergologie	22413	30294
Anesthésiologie	34133598	46481929
Antalgique	10212872	8852266
Anti inflammatoire	570769	823921
Cancérologie	462617242	697478807
Cardiologie-angiologie	75540981	73074250
Dermatologie	4861691	6217002
Diagnostic	19086013	24658459
Endocrinologie et Hormones	208192081	17060998
Gastro-entérologie	9194355	9118003
Gynécologie	2127559	12827700
Hématologie et Hémostase	490317302	392044328
Infectiologie	127532222	166712866
Métabolisme -Nutrition-Diabète	22560365	26560353
Neurologie	22546821	13345692
Psychiatrie	772451	2082932
Ophthalmologie	753601	1181272
Parasitologie	14845	10392
Pneumologie	134057	130508
Rhumatologie	36047356	15390494
Rhinologie	165919	214574
Toxicologie	107077	23578
Urologie et Néphrologie	5358520	4272954
Divers	4214148	4010823
Hémodialyse	13367147	9941653
Total général	1550451404	1532546046

PARTIE PARATIQUE

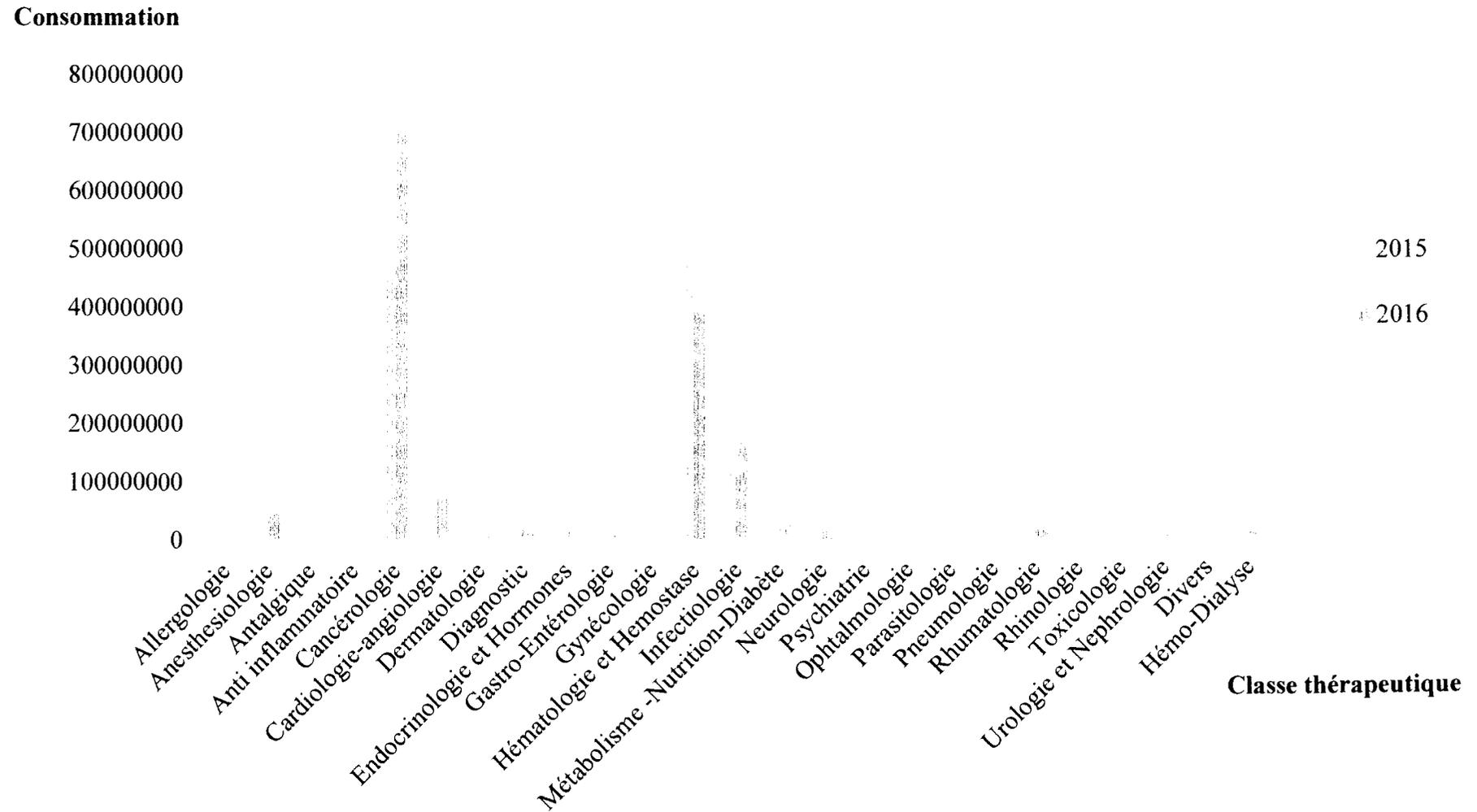


Figure 13 : Présentation des sorties des médicaments par classe thérapeutique en 2015 et 2016.

3.1.1.2. Discussion et interprétation :

A l'observation de les figure 12 et 13 et des données du tableau3 et 4 , nous remarquons que le mouvement des médicaments entre sortie et entrée dans les année 2015 2016, est presque le même sauf pour la classe des cancérologies ou on observe une augmentation considérable dans son circuit en 2016 par rapport en 2015 chose qui est en relation directe avec l'augmentation de demande et de ce fait de chiffre d'affaire annuel de cette gamme aussi importante .

D'après les résultats annoncés on peut diviser le mouvement chiffré (entré et sortie) des produits pharmaceutiques en 3 catégories :

- Mouvement élevées : cancérologie
- Mouvement moyen : hématologie et hémostase
- Mouvement faible : toxicologie, rhinologie.....

La dominance des anticancéreux par rapport aux autres classes est expliquée pratiquement par leurs demande accrue notamment à cause d'augmentation du nombre des patients cancéreux surtout en 2016.

La supériorité de la classe des anticancéreux s'exprime par l'exigence et la consommation accrue de cette dernière.

3.2. Deuxième partie : La consommation annuelle des antimétabolites dans le service d'oncologie.

3.2.1. Présentation de consommation annuelle par service :

3.2.1.1. Présentation des données :

Tableau 5 : Consommation annuelle des produits par service.

Service	2015	2016
Oncologie	134437	174381
Hématologie	22128	9301
Pharmacie Hassiba Ben bouali	21006	19949

PARTIE PRATIQUE

Consommation

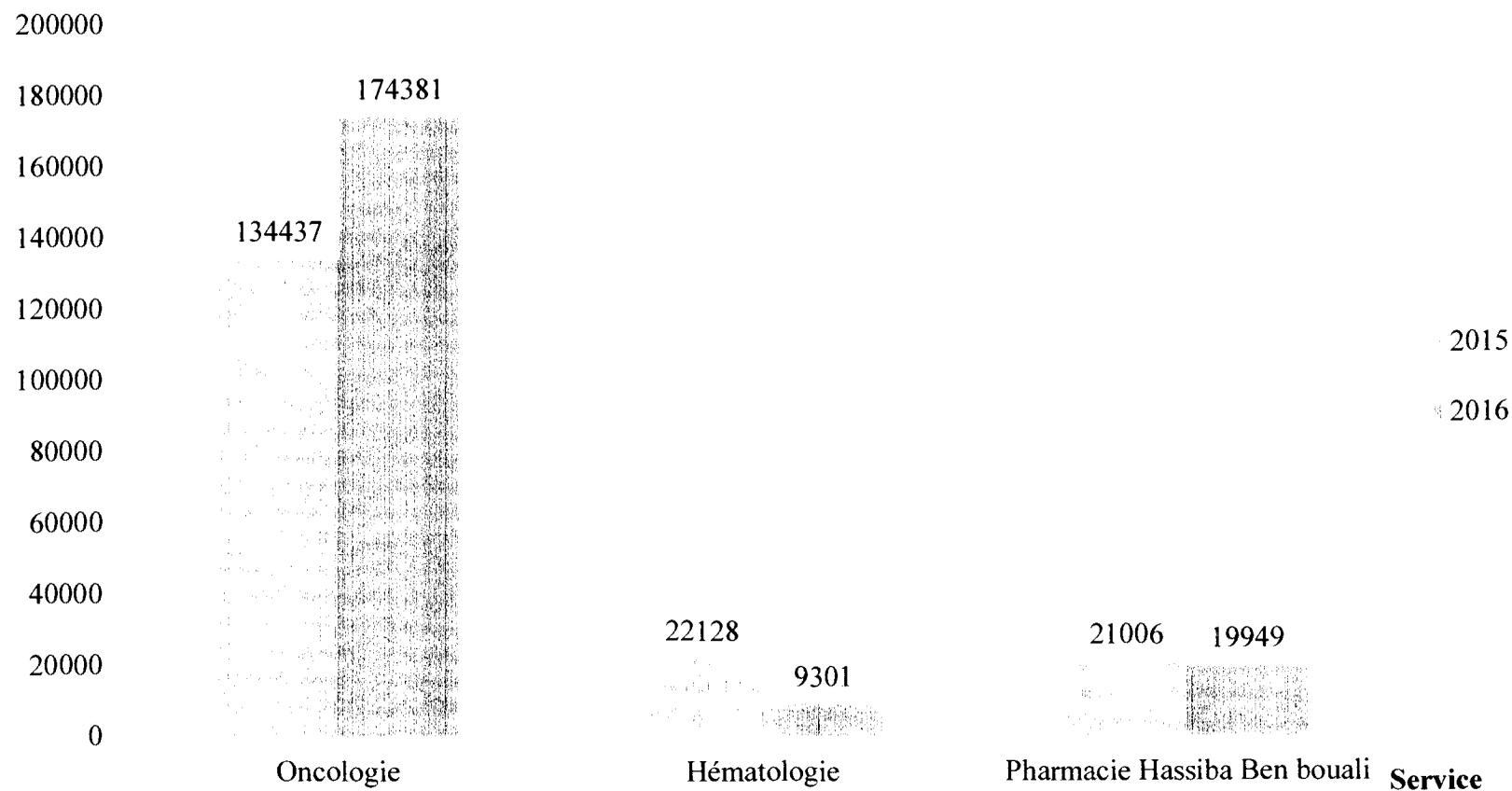


Figure 14 : consommation des produits par service en 2015 et 2016.

3.2.1. 2. Discussion et interprétation :

D'après le tableau 5 et la figure 14, on constate que :

La consommation des antitumoraux n'est pas équitable ; non seulement entre les différents services, mais aussi au sein d'un même service d'une année à l'autre et d'un produit à l'autre. Ceci peut être expliqué d'une part, par les pénuries des médicaments anticancéreux que la majorité ne sont pas disponible dans la PCH et parfois leurs exportation auprès des fournisseurs privé demande beaucoup de temps hors que les malades tumoraux n'ont pas malheureusement le temps d'attendre ! ceci pose une vraie problématique autour de cette thérapie surtout avec la cherté excessive de ces produits ou parfois une seule injection peut aller à 101381.9900 DA (Pémétréxed disodique), alors que le schéma thérapeutique de chimiothérapie imposé au malade peut aller jusqu'à 2 injection par semaine .

Le service le plus consommateur des anticancéreux est celui d'oncologie notamment à l'année la plus récente, 2016 ou la demande des antitumoraux était accru avec l'élévation de nombre de malade et l'augmentation de chiffre d'affaire de cette gamme au sein de la pharmacie hospitalière centrale. *budget annuelle*

Au service d'hématologie la consommation est faible spécialement en 2016. Cette différence de consommation entre les services est expliquée probablement par les protocoles de chimiothérapie, ou l'absence de certaines molécules empêche l'utilisation d'autres molécules surtout en cas d'association médicamenteuse.

Dans le service (pédiatrie +génécologie) de pharmacie Hassiba Ben bouali, la consommation moyennement faible en comparaison avec le service d'oncologie et en remarquant pas une différence de consommation entre 2015 et 2016 cela est relié directement avec le taux de malade modéré dans des services secondaire d'affiliation à hôpital central Frantz Fanon.

3.2.2. Présentation de consommation annuelle des anticancéreux par classe dans le service d'oncologie :

3.2.2.1. Présentation des données :

PARTIE PRATIQUE

Tableau 6 : Consommation annuelle des anticancéreux par classe dans le service d'oncologie.

Classe chimique	2015	2016
Alkylants	7116	6701
Intercalants	3146	127959
Scindants	0	16
Anti métabolites	110321	7280
Anti mitotiques	2266	9545
Inhibiteurs de tyrosine kinase	7210	8187
Anti corps monoclonaux	1472	7813
Divers	2385	6880
Total	133916	174381

PARTIE PRATIQUE

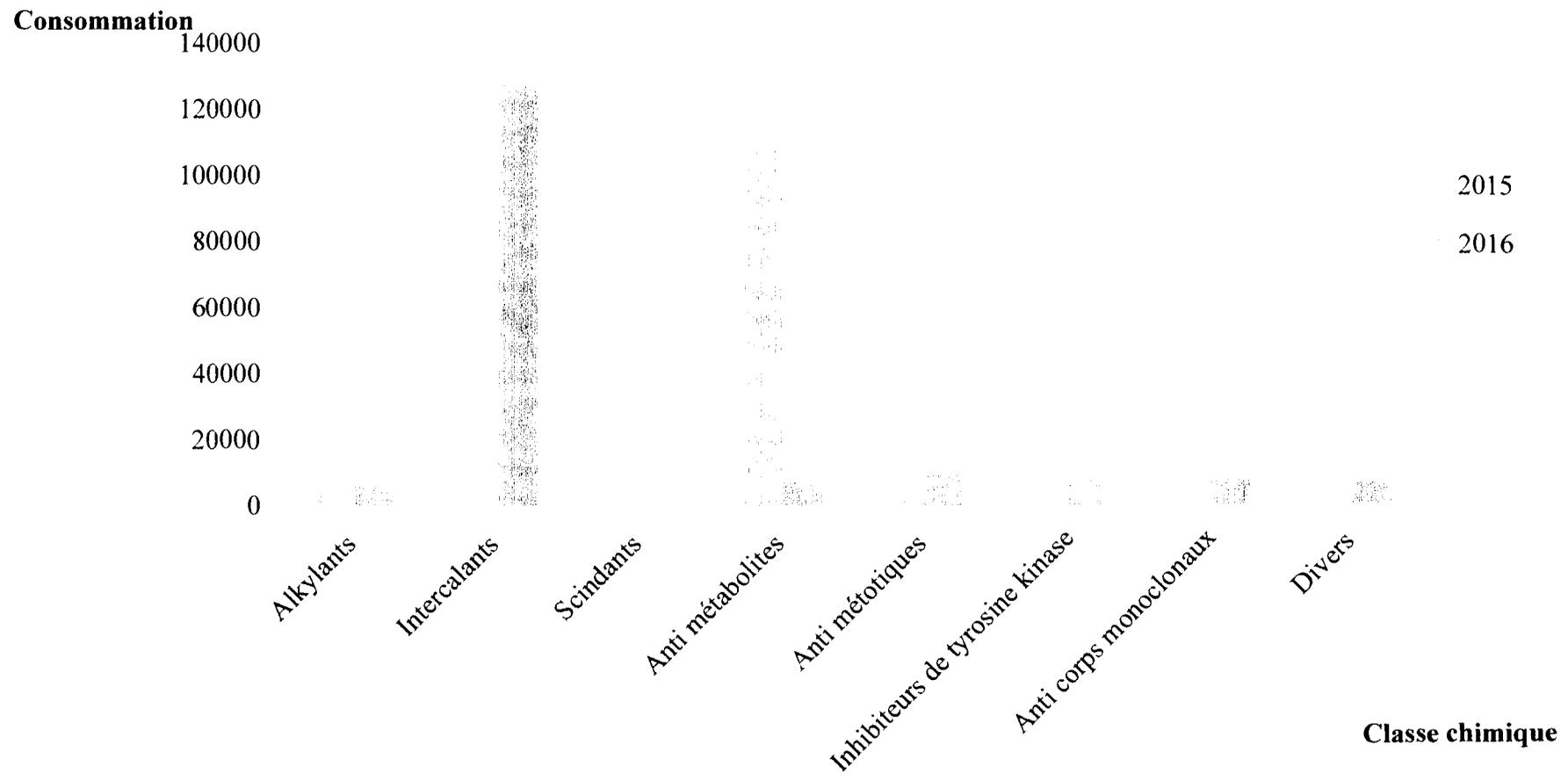


Figure 15 : Consommation annuelle des anticancéreux par classe.

PARTIE PRATIQUE

3.2.2.2. Discussion et interprétation :

Cette fraction est réservée à la présentation détaillée des données relatives à la consommation des anticancéreux par classe dans le service d'oncologie appartenant à la pharmacie centrale du CHU Frantz fanon.

En observant ces données on constate que parmi les 8 classes existantes les intercalant notamment en 2016 et les antimétabolites surtout en 2015 sont nettement les plus consommés, la baisse de demande des antimétabolites en 2016 était remplacé en quelque sorte par la consommation excessive des intercalant en 2016 ; cela impose beaucoup de question ; Pourquoi la classe des antimétabolites n'était plus demandé en 2016 ? Quels sont les avantage apporté par l'utilisation des intercalant qui ont fait augmenter leurs demande ? Les intercalant ont-ils remplacé la classes des antimétabolique ?

En essayant de répondre à ces question et d'autre ; nous avons choisi de détailler la consommation des antimétabolites parmi les autres classe et ceci pour des raisons économique (cout très élevé.) et pour leurs intérêt thérapeutique. Chose qui nous a insisté à analyser les raisons de la baisse de consommation en 2016 par rapport a 2015.

3.2.3. Présentation de consommation annuelle des antimétabolites :

3.2.3.1. Présentation des données :

Tableau 7 : Consommation annuelle des antimétabolites.

Anti métabolites	2015	2016
Capécitabine comp 500 mg	104930	410
Fluoro-uracile inj 250 mg	1305	776
Fluoro-uracile inj 500 mg	760	184
Fluoro-uracile inj 1000 mg	1171	1435
Gemcitabine inj 200 mg	850	4080
Gemcitabine inj 1 G	1105	330
Pémétréxed disodique inj 500 mg	200	65
Total	110321	7280

PARTIE PRATIQUE

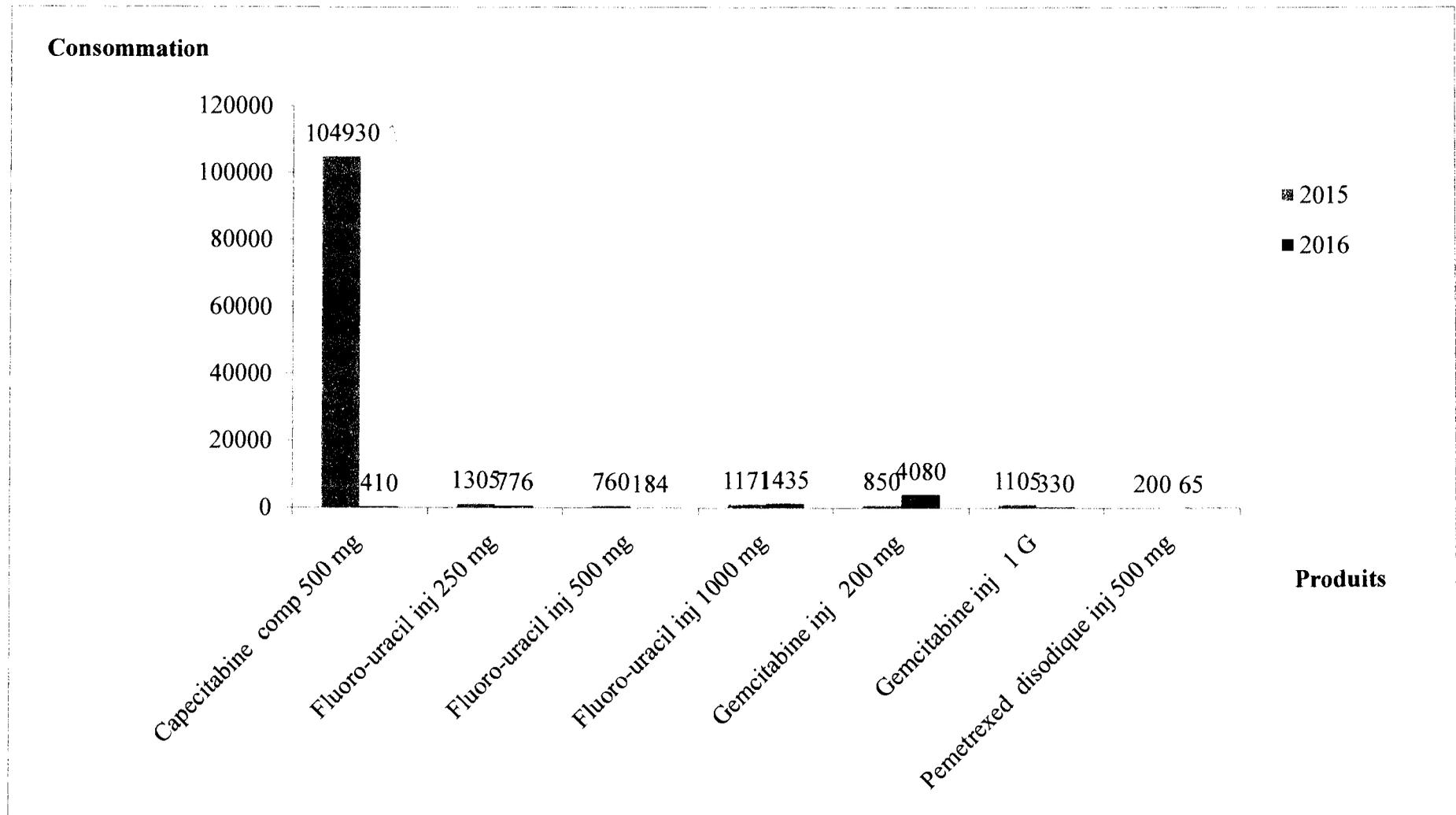


Figure 16 : consommation annuelle des antimétabolites.

3.2.3.2. Discussion et interprétation :

Du tableau 7 et de la figure 16, on constate que l'utilisation des antimétabolites par le service d'oncologie est très variée.

On peut noter une consommation accrue de capécitabine comp 500 mg en 2015 par contre les autres médicaments leur consommation est très faible, cette consommation élevée qui occupe la première place en terme de sortie puis elle a connue une diminution importante au cours de l'année 2016, ceci est expliqué probablement par les pénuries en cette molécule.

Concernant le Fluoro-uracile, sa consommation était irrégulière durant les deux années avec une augmentation des sorties du Fluoro-uracile inj 250mg et 500mg pendant l'année 2015 et une diminution en 2016 contrairement au Fluoro-uracile inj 1000 mg qui a connu une faible consommation au cours de l'année 2015 par rapport à l'année 2016.

Cette instabilité de consommation peut être expliquée par les carences et la variation de nombre de patients.

La consommation de Gemcitabine inj 200 mg en 2015 est faible par rapport au Gemcitabine inj 1g, par contre en 2016 il occupe la première place par rapport aux autres médicaments.

La consommation de Pémétréxed disodique inj 500 mg est très faible par rapport aux autres antimétabolites surtout en notant son prix le plus élevé

3.3. Troisième partie : Présentation de la consommation mensuelle des antimétabolites.

Cette troisième partie comprend les tableaux et les présentations graphiques, des données relatives aux sorties mensuelles globales (cumuls des sorties mensuelles) de chaque antimétabolites.

L'objectif de cette partie est de retracer l'évolution de la consommation des antimétabolites au cours des différentes périodes de l'année 2015,2016 et de mettre en évidence les tendances de cette consommation.

PARTIE PRATIQUE

3.3.1. Présentation des données :

Tableau 8 : Présentation des consommations mensuelles des antimétabolites en 2015.

Produits Mois	Capécitabine comp 500 mg	Fluoro-uracile inj 250 mg	Fluoro-uracile 500 mg	Fluoro-uracile inj 1000mg	Gemcitabine inj 200 mg	Gemcitabine inj 1 g	Pémétréxed disodique inj 500 mg
Janvier	7200	30	30	50	50	0	0
Février	3600	30	50	0	50	110	40
Mars	7200	40	40	100	110	105	50
Avril	10800	0	0	80	40	80	0
Mai	3600	20	30	60	30	60	0
Juin	11370	60	140	180	140	200	0
Juillet	10200	20	40	80	60	40	40
Août	7200	40	150	140	90	80	0
Septembre	10800	70	80	100	40	70	0
Octobre	7560	50	100	110	130	140	40
Novembre	21800	400	0	101	110	170	30
Décembre	3600	545	100	170	0	50	0
Total	104930	1305	760	1171	850	1105	200
CMM	8744	109	63	98	71	92	17

PARTIE PRATIQUE

Tableau 9 : Présentation des consommations mensuelles des antimétabolites en 2016.

Produits Mois	Capécitabine comp 500 mg	Fluoro-uracile inj 250 mg	Fluoro-uracile 500 mg	Fluoro-uracile inj 1000mg	Gemcitabine inj 200 mg	Gemcitabine inj 1 g	Pémétréxed disodique inj 500 mg
Janvier	0	40	72	60	40	0	0
Février	30	30	0	190	0	240	0
Mars	40	104	0	150	0	240	0
Avril	0	80	52	110	0	0	0
Mai	0	90	32	220	80	480	12
Juin	120	80	0	70	0	300	10
Juillet	30	80	0	110	0	240	17
Août	70	70	28	160	0	600	0
Septembre	0	30	0	60	100	180	0
Octobre	0	70	0	85	5	660	10
Novembre	0	72	0	100	35	120	6
Décembre	120	30	0	120	70	1020	10
Total	410	776	184	1435	330	4080	65
CMM	34	65	15	120	28	340	5

PARTIE PRATIQUE

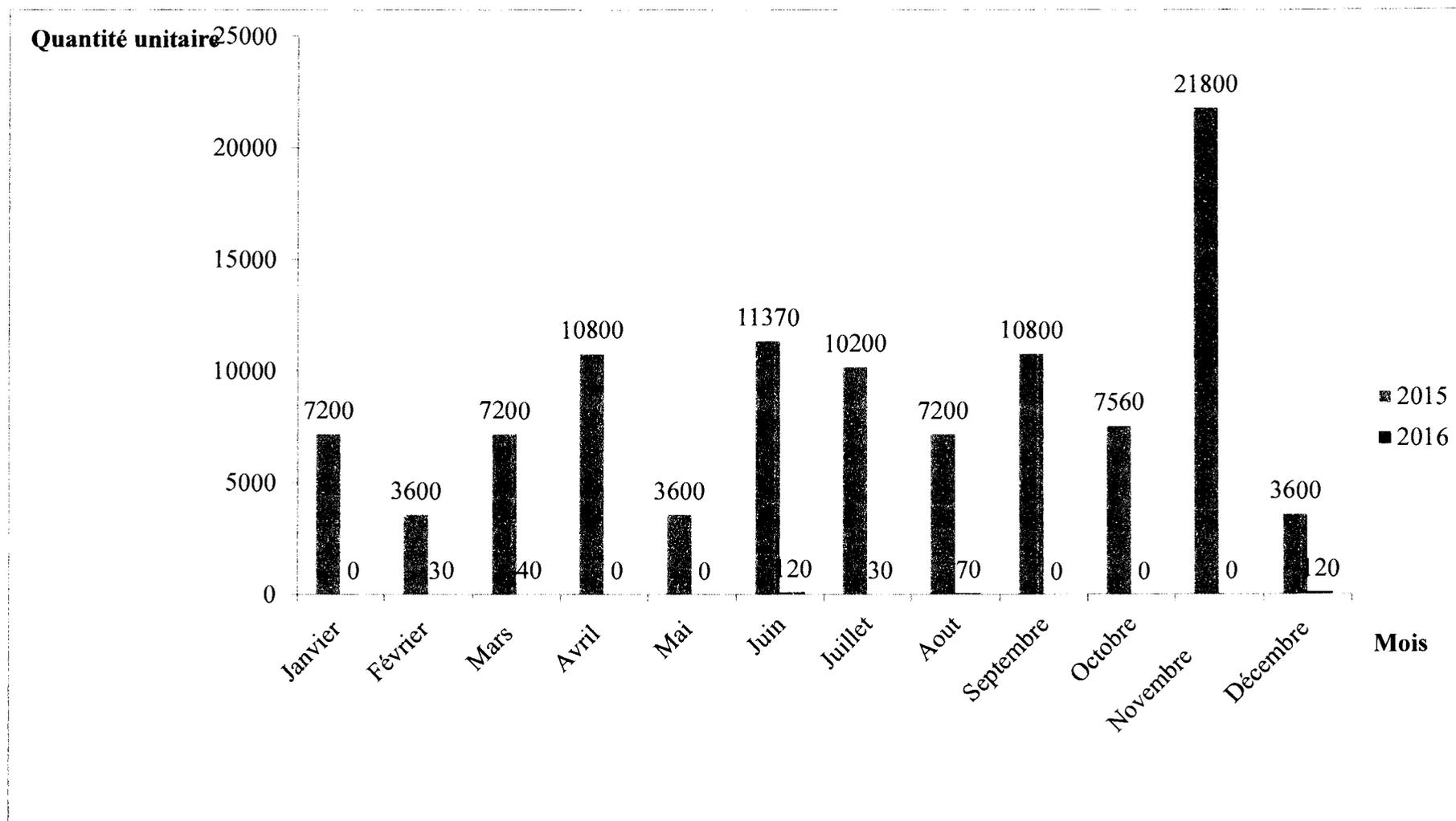


Figure 17 : Présentation de la consommation mensuelle du capécitabine 500 mg pour 2015-2016.

PARTIE PRATIQUE

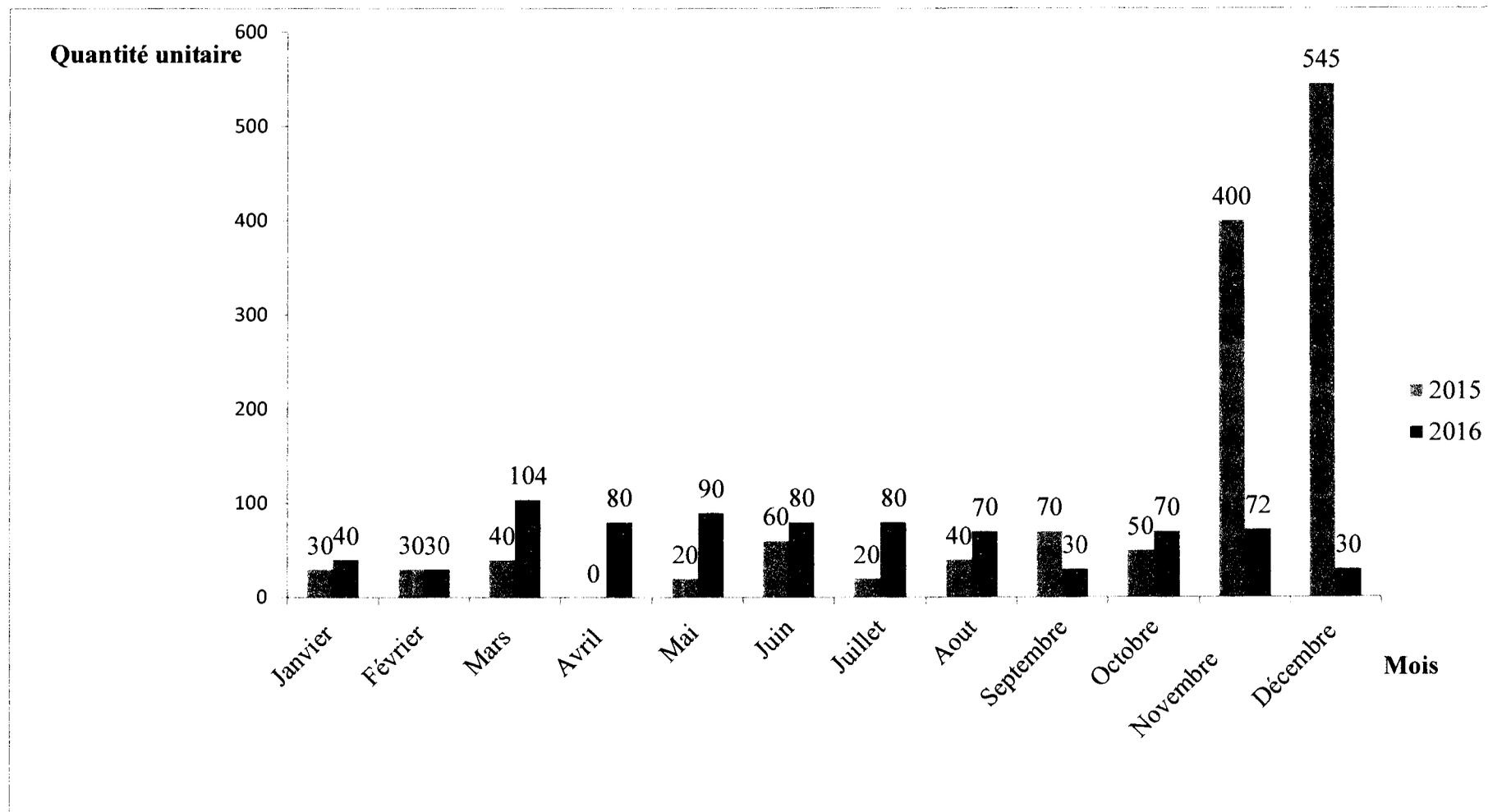


Figure 18 : Présentation de la consommation mensuelle du 5 Fluoro-uracile 250 mg pour 2015-2016.

PARTIE PRATIQUE

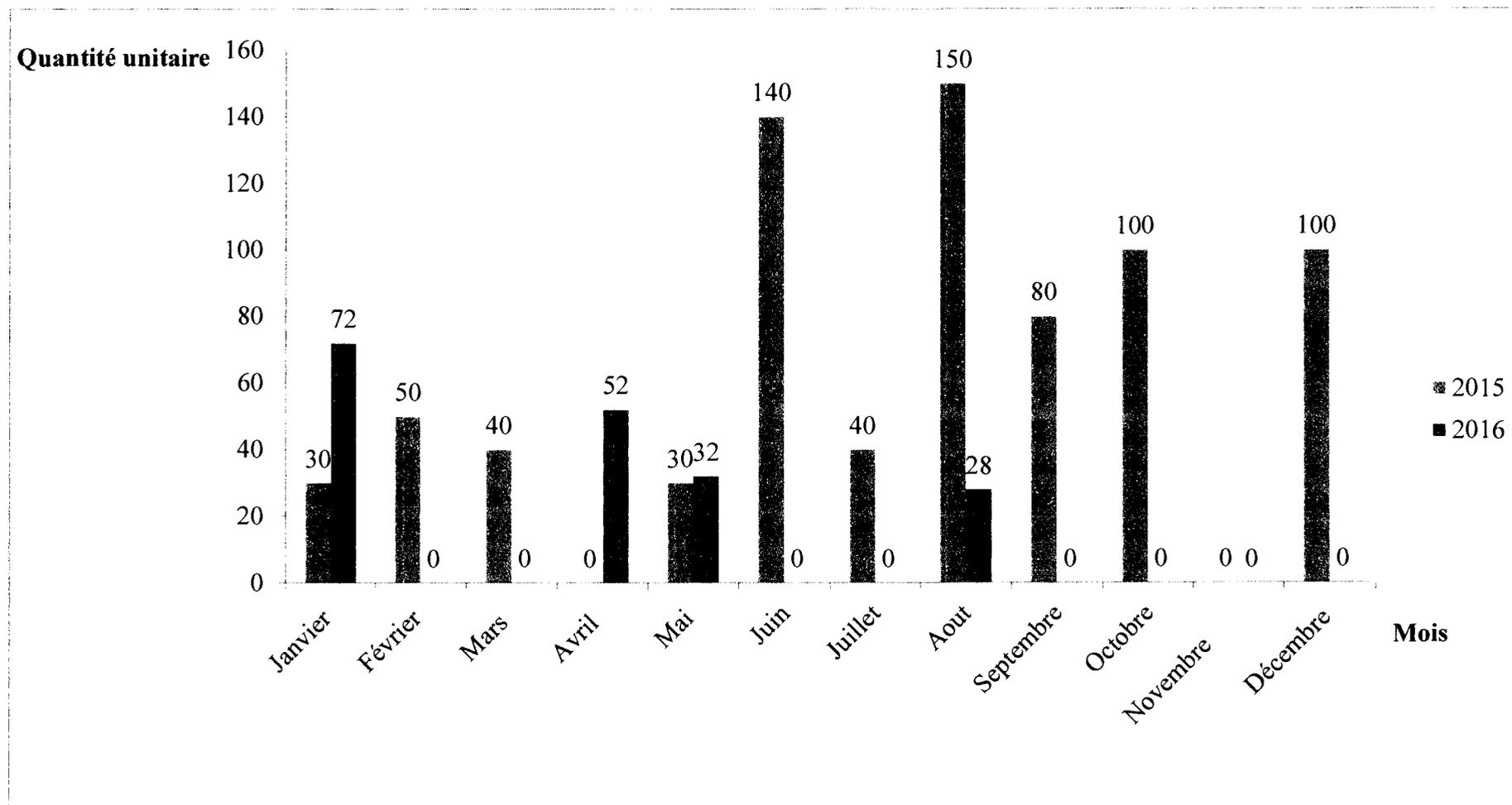


Figure 19 : Présentation de la consommation mensuelle du 5 Fluoro-uracile 500 mg pour 2015-2016.

PARTIE PRATIQUE

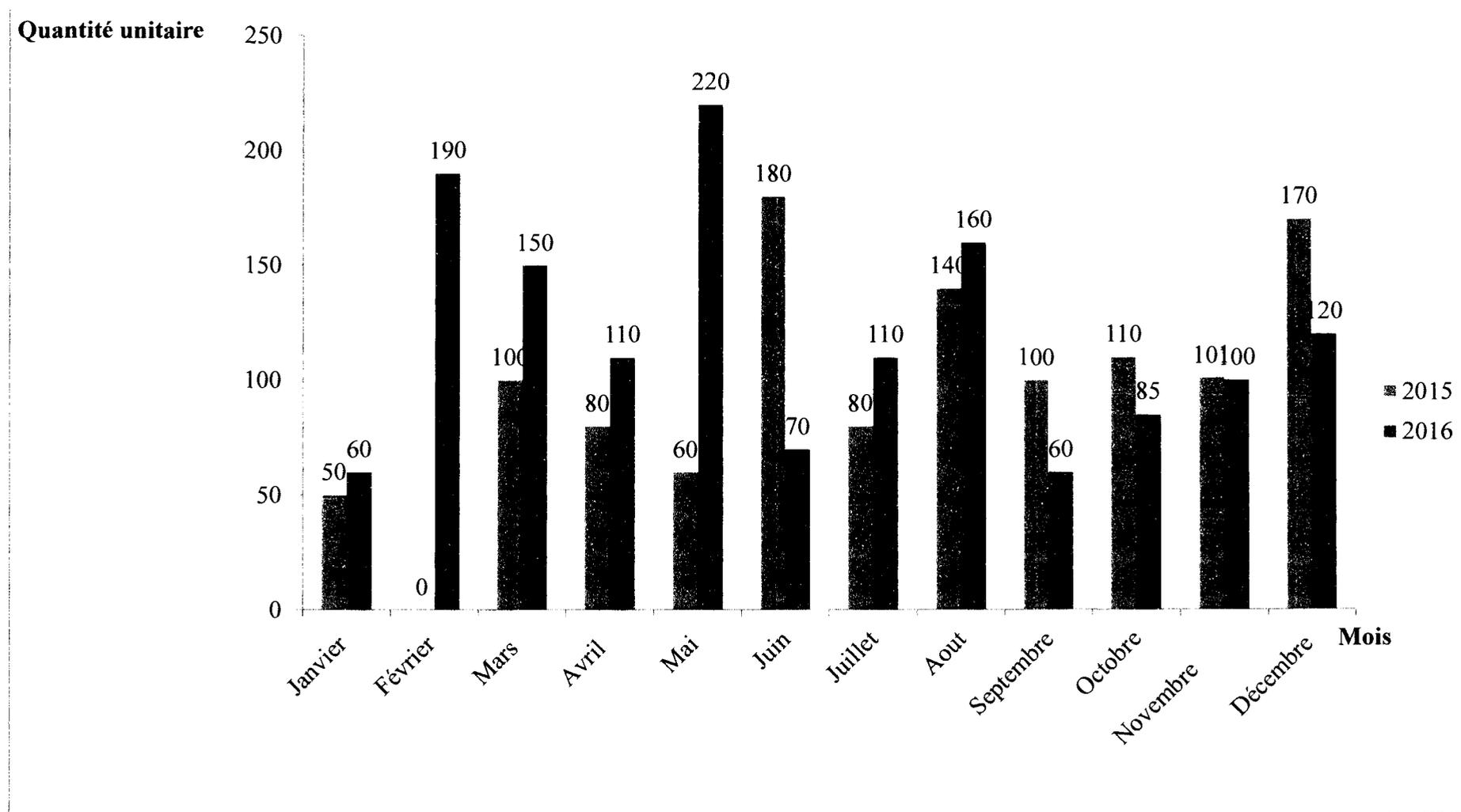


Figure 20 : Présentation de la consommation mensuelle du 5 Fluoro-uracile 1000 mg pour 2015-2016.

PARTIE PRATIQUE

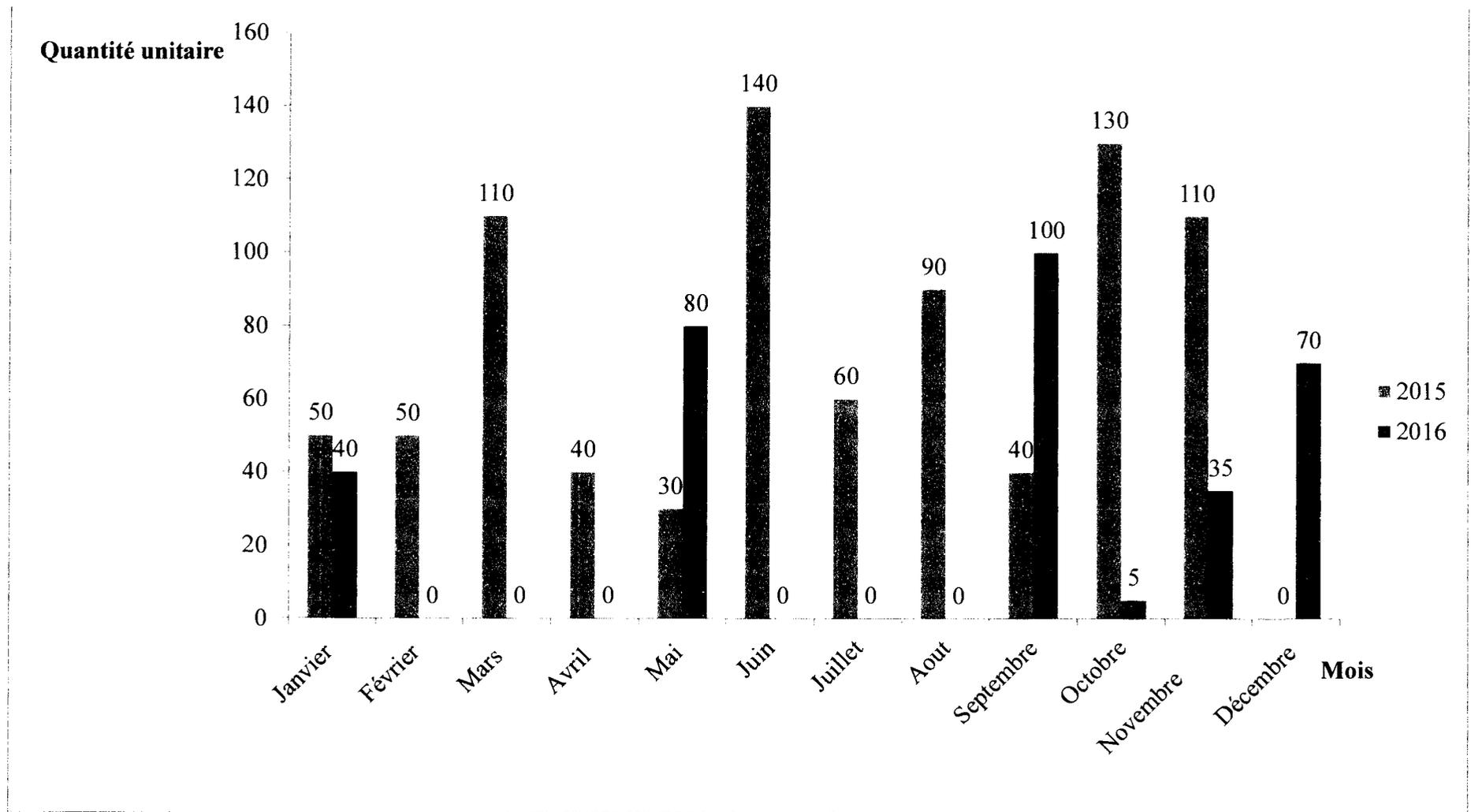


Figure 21 : Présentation de la consommation mensuelle du gemcitabine 200 mg pour 2015-2016.

PARTIE PRATIQUE

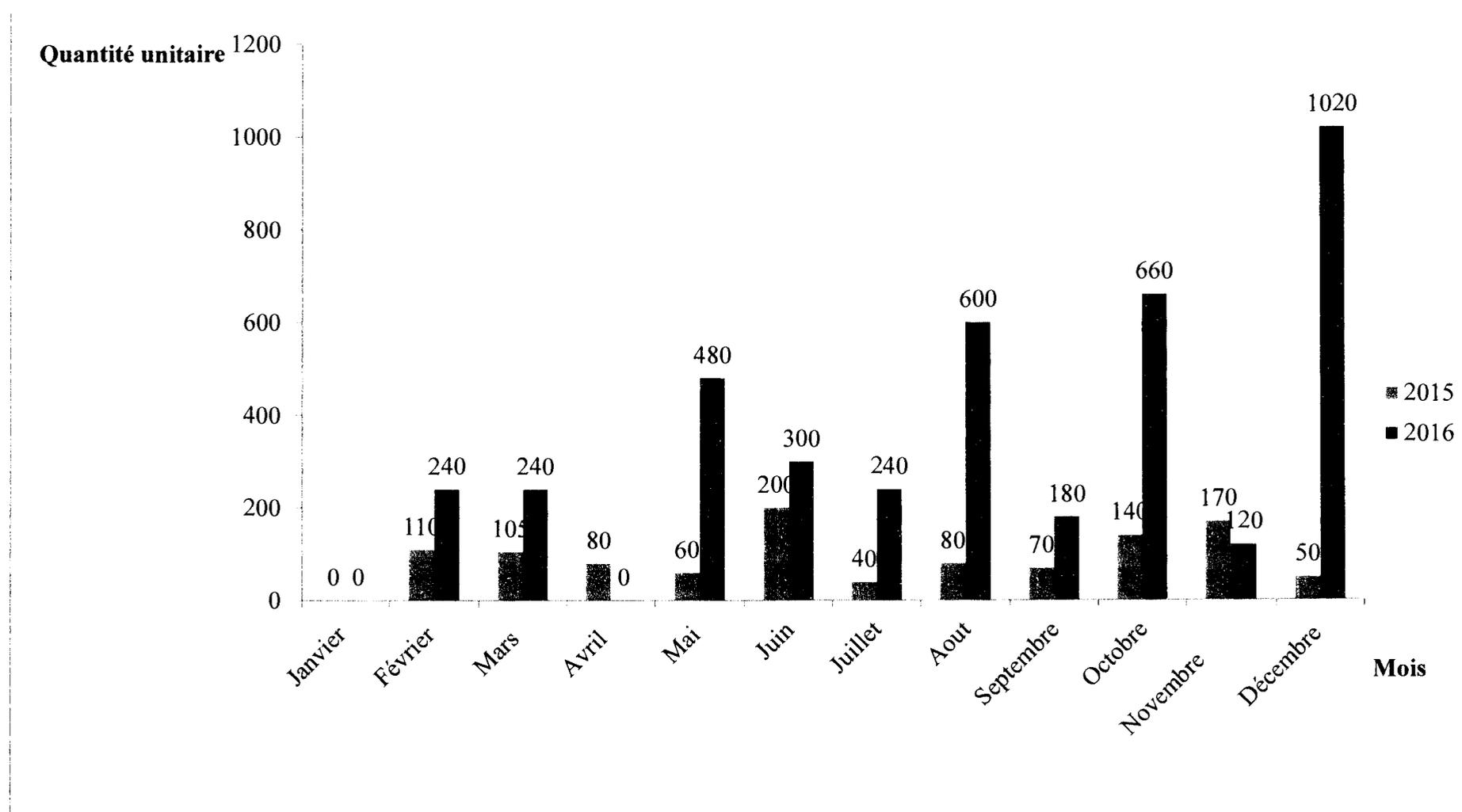


Figure 22 : Présentation de la consommation mensuelle du gemcitabine 1 g pour 2015-2016.

PARTIE PRATIQUE

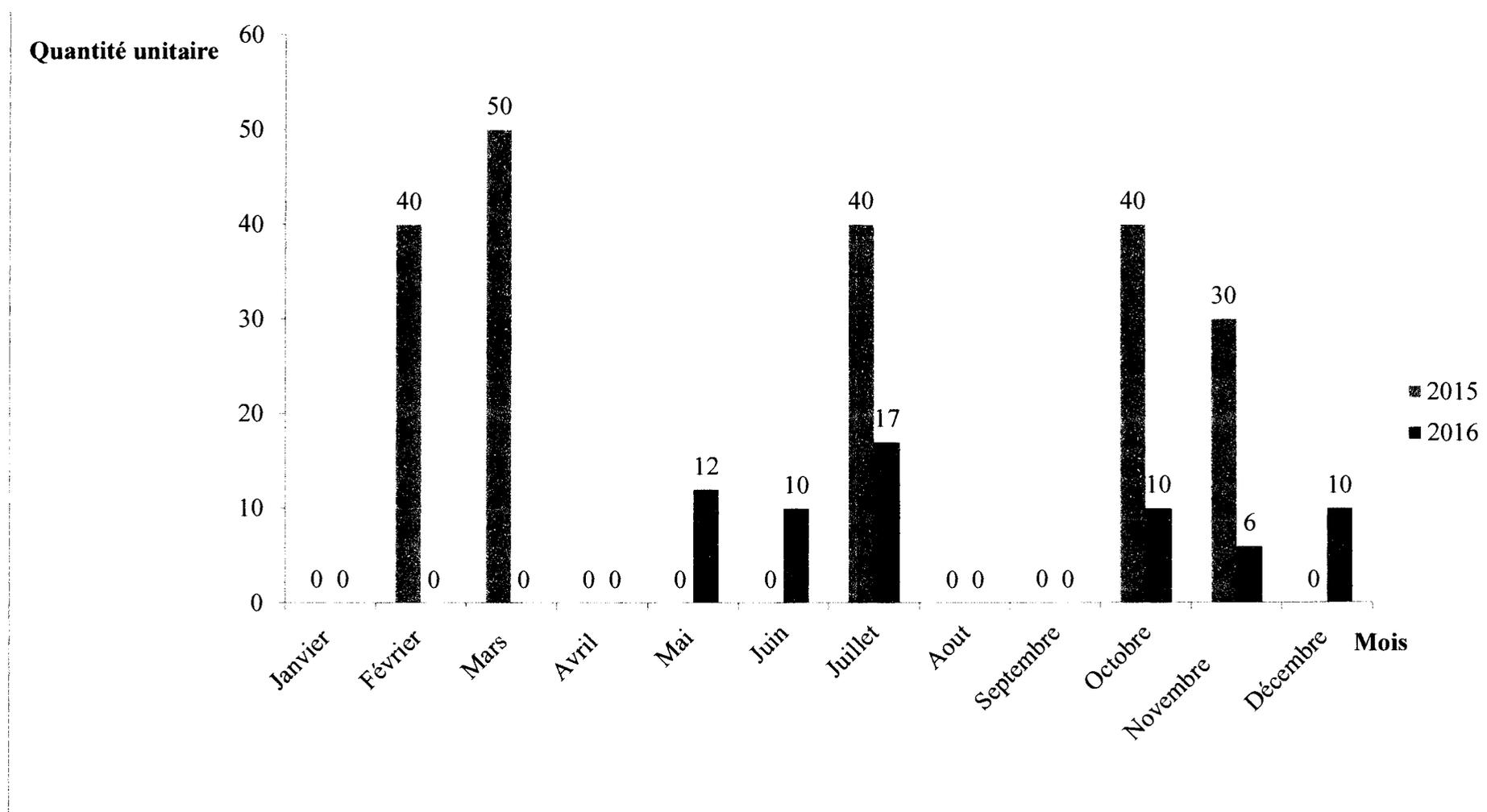


Figure 23 : Présentation de la consommation mensuelle du Pémétréxed disodique 500 mg pour 2015-2016.

3.3.2. Discussion et interprétation :

A l'observation des tableaux 8, 9 et des figures 17 à 23 nous constatons une grande instabilité dans la consommation des antimétabolites au cours des années 2015 et 2016.

Ainsi :

Le médicament le plus consommé en 2015 comme la prouve sa CMM, c'est bien le capécitabine comp 500 mg avec un pic de consommation en mois de novembre mais également une chute de consommation pendant les trois mois : février, mai, décembre. On remarque aussi une diminution dans le CMM en 2016 qu'égalise 34.

Par contre en 2016 l'antimétabolite le plus consommé est gemcitabine inj 1 g comme la prouve sa CMM, avec un pic en mois de décembre mais également une chute de consommation pendant les mois du janvier et avril, et sa consommation été faible en 2015 comme l'indique sa CMM qu'est égale 92.

La diminution de consommation peut être expliquée par la rupture de stock, alors que le pic de consommation est dû à la réception des produits après la fin de pénurie.

Concernant le fluoro-uracile inj 250 mg, fluoro-uracile inj 500 mg, fluoro-uracile inj 1000mg et gemcitabine inj 200 mg, leurs consommations est aussi irrégulière avec des augmentations et des diminutions de consommations au cours des années 2015 et 2016 qui peut être expliquée par les pénuries et le renouvellement de stock.

Comme l'indique sa CMM, le produit le moins utilisé est le Pémétréxed disodique inj 500 mg en raison des pénuries fréquents et les protocoles de chimiothérapie.

Enfin, il est à noter que la diminution de consommation des différents antimétabolites au cours de la saison estivale peut être due aux :

- Congés du personnel médical qui coïncident souvent avec les vacances d'été.
- Le mois de Ramadhan au cours duquel une baisse de l'activité de tous les services est habituellement enregistré

La consommation mensuelle de chaque antimétabolite permet au pharmacien de détecter les mois faibles ou de forte consommation, alors que la CMM reste l'outil important pour l'estimation des besoins.

Cependant l'instabilité et l'irrégularité de la consommation des antimétabolites, en raison des pénuries fréquents d'une part, et le non établissement des prévisions par les services consommateurs d'autre part, rend la CMM non efficace ce qui engendre des difficultés pour le pharmacien en terme d'approvisionnement.

4. Recommandation :

Le cancer est une pathologie traitée et prise en charge en milieu hospitalier, elle nécessite l'intervention et la coordination de plusieurs professionnelles de santé, chacun apportant leurs connaissances et leur maîtrise : le médecin traitant, le pharmacien, service d'oncologie et le malade lui-même.

Donc nous avons proposé quelques recommandations afin de pallier les problèmes et les obstacles liées à la consommation des anticancéreux ainsi d'améliorer la qualité de vie du patient et rend plus autonome.

❖ Le pharmacien hospitalier :

A la différence de son collègue exerçant dans une officine en ville ,le pharmacien hospitalier joue un rôle important dans la prise en charge des patients cancéreux , il assure l'approvisionnement de leurs médicaments en respectant les règles de gestion rationnelle et les procédures réglementaires , alors pour la bonne démarche de ce service et pour une bonne prise en charge des patients tumoraux , le pharmacien hospitalier est peut assurer :

- Le fonctionnement administratif et technique de la pharmacie.
- La disponibilité permanente des médicaments anticancéreux.
- La sécurité de distribution et d'utilisation de cette gamme dangereuse en informant les malades et le personnel médical de leur sécurité d'emploi, leur effets secondaire, et leur contre indication.
- La dispensation des médicaments anticancéreux qui est un acte pharmaceutique essentiel dans la prise en charge des malades.
- Les inspections périodiques au niveau des unités de soins de service d'oncologie afin de confirmer le bon déroulement de stockage, dans ce cas le pharmacien a l'occasion de rencontrer les patients recevant une thérapie anticancéreux, pour un enseignement et des conseils individualisés.
- Le pharmacien hospitalier évalue et valide l'ordonnance de médicaments anticancéreux avant d'en autoriser le service donc il faut une collaboration entre pharmacien – médecin attendu que le pharmacien reste toujours le connaisseur des médicaments.
- Le pharmacien hospitalier est encouragé à initier ses propres recherches cliniques ou évaluatives en lien avec la pharmacothérapie, aujourd'hui il est devenu l'acteur incontournable dans la chaîne des soins.

❖ Le malade lui-même :

Le cancer n'est pas un sujet facile à aborder en temps normal .Il concerne pratiquement toutes les familles et chacun y est conforté avec plus ou moins de proximité .L'implication du patient dans le traitement est primordiale pour garantir son efficacité :

RECOMMANDATION

- Avant d'entreprendre une chimiothérapie, il est important que le patient apporte à son médecin et à son pharmacien la liste de tous les autres médicaments qu'il prend déjà, ceux-ci pouvant compromettre et même entraver l'action des agents antinéoplasiques.
- La prise en charge l'autonomie du patient par rapport à sa maladie (respecter les séances de la chimiothérapie, le rythme d'administration des médicaments, ne prendre aucun autre traitement que ceux prescrits par le médecin ...).
- Sensibiliser l'entourage immédiat de la personne atteinte, ainsi que les professionnelles de la santé, à son vécu et ses besoins spécifiques.

❖ Le service d'oncologie :

- L'équipe médicale dans le service d'oncologie joue un rôle dans l'accompagnement du patient cancéreux qui englobe de multiples aspects : l'écoute, le conseil, la surveillance, l'observance, l'implication du patient dans son traitement.
- Pour faciliter la communication entre le patient et les professionnels de santé, le service d'oncologie peut fournir un carnet de suivi unique (dans ce carnet se trouvent les molécules prescrites, le plan d'administration...) qui permet de faire le lien entre le malade, le médecin, traitant et le pharmacien.
- s'assure de la mise en commun des outils et protocoles et favorise l'harmonisation des pratiques au sein de l'établissement de santé.
- forme et responsabilise le personnel technique et de soutien dans les tâches techniques et de secrétariat pour pouvoir leur déléguer de façon à réduire la charge et d'améliorer la qualité de service.

Conclusion générale :

Les anticancéreux occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique voir leurs effets dans la prise en charge des patients cancéreux surtout la chimiothérapie qui est fréquemment utilisée, elle fait l'appel à des médicaments qui visent à empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou qui détruisent celles déjà présents dans l'organisme. Cette thérapie agit sur les cellules cancéreuses et sur les cellules saines, toute en cours de multiplication ce qui explique la toxicité non spécifique des agents anticancéreux ce qui pose un problème dans l'efficacité de ce traitement.

Notre travail a porté sur le profil de consommation des médicaments anticancéreux plus spécifiquement les antimétabolites, choisis comme spécimen représentatif de la gamme étendu de ces médicaments.

Les antimétabolites sont des analogues aux métabolites fondamentaux nécessaires aux fonctionnements de la cellule et notamment à sa division .Ils sont des agents cytotoxiques interférant avec la synthèse des constituants d'ADN, provoquant l'arrêt de développement et la mort cellulaire.

Nous avons effectué notre étude au niveau de la pharmacie principale de CHU Franz Fanon de Blida, dans le but de présenter et d'analyser les données relatives à la consommation et la gestion des médicaments antitumoraux notamment la classe des antimétabolites.

Dans un premier temps : la classe des anticancéreux est plus consommé en raison de l'augmentation des patients cancéreux.

Le choix de la classe des antimétabolites est justifié par leurs forte consommation, leurs toxicité et leurs cherté (une seule ampoule de Pémétréxed disodique 500 mg coute 101381 .9900 DA).

Par ailleurs nous avons analysé les données de consommation des médicaments anticancéreux utilisés au CHU de Blida.

La gestion des médicaments en général et les antitumoraux en particulier, reste des tâches lourdes alloués aux pharmaciens hospitalier .A fin de pallier aux lacunes déjà existant dans cette gestion et de contribuer à l'amélioration de celle-ci ; il est donc impératif de réfléchir et d'établir une réglementation nationale rigoureuse qui prend en charge cette gamme de médicaments ,afin de garantir une sécurité et une protection pour les patients et le personnel médical, et aussi d'assurer une bonne qualité de soins.

Nous espérons que ce travail permettra d'attirer l'attention de toutes les autorités de santé concernée et servira le point de départ d'une série d'actions qui aboutira à l'amélioration de la prise en charge des patients cancéreux.

**Références
bibliographiques**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

Références Bibliographiques :

Ouvrages et thèse :

1. ARAR, K. Cours pharmacie hospitalière : Organisation et gestion de la pharmacie hospitalière .Université Saad Dahleb Blida. Année universitaire 2015 /2016.
2. AUDREY, B. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients cancéreux et l'accompagnement de leurs familles. Thèse de doctorat en pharmacie. 93p. Université de NANTES : 2012 N°033.
3. BATOUL, Z .DJOUAH, N.IAICHE, A. Gestion des médicaments anti tumoraux complexes du platine en milieu hospitalier : Expérience de la pharmacie principale de l'EHS-LLC de Blida. Thèse pharmacie. 80p. Université Saad Dahleb Blida : Juin2016.
4. BOULY, M. La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : Démarche qualité et inspection. Mémoire de l'Ecole National de la santé publique .65p.2002.
5. BRUNET, L.Utilisation de l'aromathérapie pour pallier les effets indésirables de chimiothérapies et/ou radiothérapie. Thèse pharmacie. 150 p. Faculté de médecine et de pharmacie, Université de portiers : 2015.
6. BRUNO, B.ROGEU, F. Généralités sur les effets secondaires indésirables de la chimiothérapie. 11p .01 /2009.
7. CLEMANCE, P. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien. Thèse pharmacie.225p. Université de Lorraine : 21 /03/2014.
8. CLEVERS, E. La chimiothérapie orale : amélioration de la prise en charge du patient et du lien ville –hôpital. Thèse pharmacie .125p. Université de médecine et de pharmacie de Rouen : 2011.
9. CNHIM (Centre National Hospitalier d'information sur le médicament) : Médicaments utilisés en cancérologie .Evaluation thérapeutique .4^{ème} édition. 427p. Paris. 2001.
10. COHEN, Y.JACQUOT, C .Pharmacologie : Chimiothérapie anticancéreuse (chap45). 514p. Paris .2008.
11. Comité international pharmacien sans frontières .Unité pharmaceutique. Module III : Gestion des médicaments .32p. Avril 2004.
12. Comité international pharmaciens sans frontières .Unité pharmaceutiques. Guide pharmaceutique PSF-CI : L'approvisionnement en produit pharmaceutiques .62p. Juillet 2004.
13. DJELLOULI, S .Cours pharmacologie : Les anticancéreux .université Saad Dahleb Blida. Année universitaire 2013 /2014.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

14. DUFFOUR, J. Le processus de cancérisation. Université de médecine Montpellier 1.161p.2000.
15. Fiche info. Cancer : Les différents types de traitements. 2P.10 /06/2013.
16. FORTERRE, M. Elaboration de documents d'information à l'usage des propriétaires d'animaux atteints de cancer .Thèse de doctorat en vétérinaire .308p. Université de vetagro sup, campus vétérinaire de LYON : 2001
17. FOURET, P .Anatomie pathologique, pathologie tumorale (chap4).Université de médecine PIERRE et MARIE CURIE : 28/09/2002.
18. GOLDMAN, L. SCHFER, A. Cecil médecine oncologie : Prise en charge d'un patient atteint de cancer (chap01).24^{ème} édition. 309p. Paris : 06 /2013.
19. HENRI, P. Les traitements du cancer. 24p .Paris : Mars 2009.
20. HONTAAS, A. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie .130p .Université de TOULOUSE III PAUL SABTIER : 2014.
21. INCA : Institut National de Cancer, Comprendre la radiothérapie.108 p. Boulogne Billancourt : Octobre 2009.
22. LECHAT, PH. Pharmacologie Niveau DCEME1. 349p .Université Pierre et Marie Curie : 2006 /2007.
23. LILY, E. Monographie de produit « ALIMTA » Pémétrexed disodique pour injection 100 mg ou 500 mg de Pémétrexed par fiole .Agent antinéoplasique. 65P.10 /05/2013.
24. Ministère de la santé, des affaires sociales et la famille Congo.Direction générale de la santé. Manuel de gestion des médicaments dans les hôpitaux de référence .28p.
25. MODIBA, S. Effets secondaires des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier de BAMAKO. Thèse de doctorat en médecine.98p. Université de BAMAKO : 2009.
26. MOREL, N. Généralités sur le cancer : Chimiothérapie .22 /3/2012.
27. MOULIN, M.COQUEREL, A .Pharmacologie : Les médicaments anticancéreux.2^{ème} édition. 897p. Paris.2002.
28. PATRICE, T. Histoire de la pharmacie .Université Joseph Fourier et Grenoble. Année universitaire2010 /2011.
29. SAMAKE, A. Chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'oncologique du CHU GABRIEL TOURE. Thèse de doctorat en pharmacie .77p. Université des sciences, des techniques et des technologies de BAMAKO (USTTB) :2012.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

30. SAMUEL, D. Apport de la chimiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein dans trois structures sanitaires publiques de la ville d'Ouagadougou, Burkina Faso à propos de 65 cas. Thèse médecine.146p. Faculté de médecine, Université de Ouagadougou Burkina Faso : 2 /12 /2011.N° 206.
31. SEGALA, G.Cancer : Les mécanismes biologiques .28/08/2015.Futura sciences.
32. TAILLIBERT, S.Cancerologie, Biologie du cancer (chap 3). 298p Université de PIERRE et MARIE CURIE : 5/10/2015.
33. TALEB, S.REBHI, K.OUCHEFOUNE, Z.Gestion de pharmacie hospitalière analyse de la prescription médicamenteuse. Thèse pharmacie. Université Saad Dahleb Blida : juin2014.
34. TRAORE, S. Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse à l'unité d'hématologie du service de pédiatrie de CHU Gabriel Touré de juin 2006 àjuin2007.Thèse pharmacie.78p. FMPOS Bamako : 2008.N°08.
35. VIDAL 2016.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Arrêtés :

36. Circulaire N°007/MSP/CAB/MIN du 9 Mars 1986 relatives au contrôle de la consommation en produits de pharmacie et mode de détermination de la consommation prévisionnelle en médicaments par service.
37. Arrêté N°069/MSP/MIN du 16 Juillet 1996 portant la réglementation de la dispensation des substances vénéneuses dans les établissements hospitalières.
38. Circulaire N°02 du 10 Août 1996 relative au nomenclateur des produits pharmaceutiques.
39. Arrêté N°079/MSP du 24 Août 1996 portant la création de la pharmacie principale au sein des centres hospitalo-universitaires.
40. Instruction N°004MSP/MIN du 29 Septembre 1996 relative aux conditions d'élaboration et de la mise en place de nomenclateurs des produits pharmaceutiques dans les services et l'établissement publics de santé.
41. Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH//05 du 22 Novembre 2005 relatives à la gestion des produits pharmaceutiques dans l'établissement publics de santé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Sites internet :

42. Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>.
43. Antinéoplasiques : antimétabolites .Science Direct : <http://www.elsevier.com/solutions/science-direct>.
44. Collecteur DASRI : Déchets spéciaux ou dangereux : <http://www.groupepc.com>
45. OMS : Cancer : <http://www.who.int/about/copyright/> Fr
46. Société canadienne du cancer. Types de tumeurs. <http://www.cancer.ca/Fr/ea/cancer-information/cancer101/what-is-cancer/types-of-tumours-?Region=on&need-more=im-panel>.

Annexes

Annexe I : Classification des médicaments anti cancéreux.

	MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE CHIMIQUE	INDICATION
ALKYLANTS	CYCLOPHOSPHAMIDE	Cancérologie Hématologie Immunologie Transplantation	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Agents alkylants Moutardes à l'azote	Cancers broncho-Pulmonaires à petites cellules Cancers de l'ovaire Cancers de vessie Cancers du sein
	IFOSFAMIDE	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique		Cancers du testicule Cancers du sein Cancers broncho-Pulmonaires à petites cellules Cancers de l'ovaire
	MELPHALAN			Cancers de l'ovaire Cancers du sien Myélomes multiples
	MITOMYCINE	Cancérologie Hématologie Urologie Néphrologie	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Antibiotique Cytotoxique	Cancers colorectaux Cancers de l'estomac Cancers du pancréas Cancers de la vessie
	CARBOPLATINE	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Agents alkylants Dérivés du platine	Cancers broncho-Pulmonaires à petites cellules Cancers de l'ovaire Cancers otorhinolaryngologiques
	CISPLATINE	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Agents alkylants Dérivés du platine	Cancers de l'endomètre Cancers de l'œsophage Cancers de l'ovaire Cancers de vessie
	TEMOZOLOMIDE	Cancérologie- Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Agents alkylants Methylhydrazines	Tumeurs cérébrales maligne
	PROCARBAZINE			Lymphomes malins non hodgkiniens Tumeurs cérébrales malignes Cancers bronchopulmonaires

INTERCALANTS	MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE CHIMIQUE	INDICATION
	DAUNORUBICINE	Chimiothérapie cytotoxique		Leucémies Lymphomes malins non hodgkiniens Maladies de hodgkin
	DOXORUBICINE	Cancérologie Hématologie	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Antibiotiques cytotoxiques Antracyclines	Cancers de l'ovaire Cancers de vessie Cancers de l'estomac Leucémies
	EPIRUBICINE			Cancers du foie Cancers de l'œsophage Cancers du pancréas Sarcomes des tissus mous
	AMSCARINE		Antinéoplasiques Immunomodulateurs Acridines	Leucémies aiguës Lymphoblastiques Leucémies aiguës Myéloblastiques
	ETOPOSIDE	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Alcaloïdes des végétaux autres médicaments d'origine naturelle Dérives de la podophyllotoxine Inhibiteurs de topoisomérase II	Cancers du sein Cancers du testicule Leucémies aiguës Lymphoblastiques Maladies de Hodgkin
	IRINOTECAN	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Inhibiteurs des topoisomérase I Dérivés de camtothécine	Cancers colorectaux

	MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE CHIMIQUE	INDICATION
ANTI METABOLITES	FLUOROURACILE	Cancérologie Hématologie Dermatologie	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Analogue de la pyrimidine	Par voie systémique : Cancer du sein Cancer de l'estomac Par voie locale : Maladies de bowmen Condylomes génitaux
	CYTARABINE	Cancérologie hématologie Chimiothérapie cytotoxiques		Leucémie Lymphomes malin non hodgkiniens Syndromes myéloдисplasique
	CAPECITABINE			Cancers colorectaux Cancers de l'estomac
	GEMCITABINE	Cancérologie hématologie Chimiothérapie cytotoxiques	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Analogue de la pyrimidine	Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules Cancers de l'ovaire Cancers de vessie
	MERCAPTOPURINE		Antinéoplasiques Immunomodulateurs Analogue de la purine	Leucémies
	FLUDARABINE			leucémies leucémie lymphoïde chronique
	FLUDARABINE PHOSPHATE			Leucémie lymphoïde chronique
	LEUSTATINE			Leucémie à tricholeucocytes
	AZATHIOPRINE			Immunologie transplantation
	METHOTREXATE	Cancérologie Hématologie Dermatologie Gastro-entéro- hépatologie Métabolisme-diabète- nutrition Ophtalmologie Rhumatologic	Sang et organes hématopoïétiques .antineoplasiques et immunomodulateurs .anti folates	Cancers de l'ovaire Cancers de sein Sarcomes des os
	PEMETREXED	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Anti néoplasique Immunomodulateurs Analogues de l'acide folique	Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules mésothéliomes pleuraux malins

	MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE CHIMIQUE	INDICATION
ANTI TUBULINES	VINCRISTINE	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle vinca-alcaloïdes et analogues	Cancers bronchopulmonaires Maladies de hodgkin Sarcomes des os
	VINBLASTINE			Cancers du rein Cancers du testicule Sarcomes de kaposi
	VINORELBINE			Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules Cancers du sein
	VINFLUNINE			Cancers de la vessie
TAXANES	DOCETAXEL	Cancérologie Hématologie Urologie Néphrologie	Antinéoplasiques immunomodulateurs Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle taxanes	Cancers de l'estomac Cancers de la prostate Cancers du sein
	PACLITAXEL	Cancérologie Hématologie		Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules Cancers de l'ovaire Cancers du sein

	MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE CHIMIQUE	INDICATION
SCINDANTS	BLEOMYCINE	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Antibiotique cytotoxique	Cancers des organes génitaux externes Cancers du col de l'utérus Cancers du testicule Cancers otorhinolaryngologiques
	ASPARGINASES	Cancérologie Hématologie	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Enzymes	Leucémies aiguës Lymphoblastiques Lymphomes malins non hodgkiniens
CRISANTASPASE	Leucémie aiguë Lymphoblastiques			
INHIBITEURS DES TYROSINES KINASES	DASATINIB	Cancérologie Hématologie	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Inhibiteurs des tyrosines kinases	Leucémies
	GEFITINIB			Cancers bronchiques non à petites cellules
	IMATINIB			Leucémies Tumeurs stromales gastro- intestinales Syndromes myélodysplasique / myéloprolifératifs
	LAPATINIB			Cancers du sein
	PAZOPANIB			Cancers du rein
	SORAFENIB			Cancers du sein Cancers du foie
	SUNITINIB			Cancérologie Hématologie

ANTI CORPS	MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE CHIMIQUE	INDICATION
	BEVACIZOMAB	Cancérologie Hématologie	Antinéoplasiques et Immunomodulateurs Anticorps monoclonaux	Cancers bronchiques non à petites cellules Cancers colorectaux métastatiques Cancers du sein métastatique Cancers du rein avancés
	CETUXIMAB			Cancers colorectaux métastatiques Carcinomes épidermoïdes de tête et du cou
	PANITUMUMAB			Cancers colorectaux métastatique
	RITUXIMAB	Cancérologie Hématologie Rhumatologie		Leucémies lymphoïdes chroniques Lymphomes non Hodgkiniens Polyarthrites rhumatoïdes
	TRASTUZUMAB	Cancérologie Hématologie Antinéoplasiques	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Anticorps monoclonaux immunisés	Cancers gastriques métastatique Cancers du sein
	INFLIXIMAB	Dermatologie Gastro-entero- hépatologie Rhumatologie	Antinéoplasiques et Immunomodulateurs Immunosuppresseurs Inhibiteurs du TNF – ALPHA	Maladie de crohn Polyarthrites rhumatoïdes Psoriasis en plaque Rectocolites hémorragique
	BASILIXIMAB	Immunologie- Transplantation	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Immunosuppresseurs Anticorps monoclonaux Inhibiteur d'interleukine	Rejets de greffe
	TALIDOMIDE	Cancérologie Hématologie	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Immunosuppresseurs Anti-angiogénèse	Myélomes multiples

	MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE CHIMIQUE	INDICATION
IMMUNOMODULATEURS	CICLOSPORINE	Dermatologie Immunologie Transplantation Ophtalmologie Rhumatologie Urologie-Néphrologie		Greffes Psoriasis Polyarthrite rhumatoïdes Aplasie médullaires
	BRTIZOMIB	Cancérologie Hématologie Chimiothérapie cytotoxique	Antinéoplasiques Immunomodulateurs	Myélome multiple Lymphome a cellule du manteau
	HYDROXYCARBAMIDE	Cancérologie Hématologie Hémostase- hématopoïèse- hémoglobinopathies		Leucémies myéloïdes chronique Polyglobulies primitives Myélofibrose
	TACROLIMUS	Dermatologie Immunologie Transplantation	Antinéoplasique Immunomodulateurs Médicaments dermatologiques	Par voie injectable et orale : Rejets de greffes Par voie locale : Dermatites atopique
BISPHOSPHONATES	ACIDE ZOLEDRONIQUE	Cancérologie Hématologie Rhumatologie	Médicaments pour le traitement des ordres osseux Médicament agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation	Hypercalcémie maligne Maladie de Paget Ostéoporose
	DENOSUMAB			Ostéoporoses Pertes osseuses lies à certains cancers
ANTI-HORMONES	ABERATERONE	Cancérologie Hématologie Urologie Néphrologie	Antinéoplasiques Immunomodulateurs Antihormones Anti androgène	Cancer de prostate
	FLUVESTRANT	Cancérologie Hématologie	Antinéoplasiques et Immunomodulateurs Antihormones Anti estrogènes	Cancer du sein chez la femme ménopausée

	MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	CLASSE CHIMIQUE	INDICATION
AUTRES	MYCOPHENOLATE MOFETIL	Immunologie Transplantation Immunosuppresseurs sélectifs	Antinéoplasique Immunomodulateurs Immunosuppresseurs sélectifs	Rejet de greffe d'organe en cas de transplantation rénale cardiaque ou hépatique
	MESNA	Cancérologie Hématologie chimioprotecteurs	Médicament detoxifiants dans un traitement cytotatique (antidote de l'acroléine)	Prise en charge des risques de toxicité urinaire des oxaphosphorines
	ENTECAVIR	Gastro-entéro-hépathologique Infectiologie Parasitologie	Anti infectieux généraux à usage systémique Anti viraux à action directe Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléotidique et nucléotidique	Hépatite B chronique active Hépatite B chronique agressive
	ACIDE TRANSEXAMIQUE	Anti hémorragiques anti fibrinolytiques hémostatiques locaux	Anti hémorragiques Anti fibrinolytiques Vitamine k et autres hémostatiques	Accident hémorragique dus à un fibrinogène
	IDURSULFASE	Cancérologie Hématologie Métabolisme Diabète Nutrition	Sang et organes hématopoïétiques	Accident toxique provoqué par le méthotrexate anémie mégalo-blastique iatrogène Cancer colorectal
	CINACALCET	Endocrinologie	Hormones systémiques Hormones sexuelles Médicaments de l'équilibre calcique Médicaments anti parathyroïdiens	Hypercalcémies malignes hyperparathyroïdies

Annexe II : Fiche de stock.

Centre
Hospitalier-Universitaire
de Blida

FICHE DE CASIER N° 1024

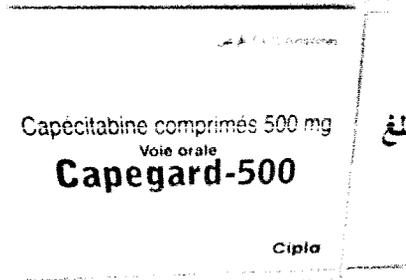
102 0001

SPÉCIFIQUE
DÉTERMINATION COMMERCIALE
CONDITIONNEMENT
LABORATOIRE

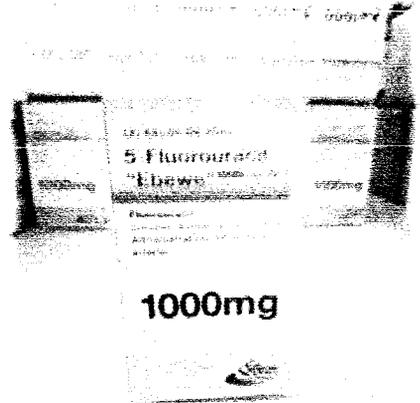
PH 5

| Quantité |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Entrée | Sortie | Stock | Entrée | Sortie | Stock | Entrée | Sortie |
| 10/01 | 100 | 100 | 10/01 | 100 | 100 | | |
| 10/02 | 150 | 150 | 10/02 | 150 | 150 | | |
| 10/03 | 200 | 200 | 10/03 | 200 | 200 | | |
| 10/04 | 250 | 250 | 10/04 | 250 | 250 | | |
| 10/05 | 300 | 300 | 10/05 | 300 | 300 | | |
| 10/06 | 350 | 350 | 10/06 | 350 | 350 | | |
| 10/07 | 400 | 400 | 10/07 | 400 | 400 | | |
| 10/08 | 450 | 450 | 10/08 | 450 | 450 | | |
| 10/09 | 500 | 500 | 10/09 | 500 | 500 | | |
| 10/10 | 550 | 550 | 10/10 | 550 | 550 | | |
| 10/11 | 600 | 600 | 10/11 | 600 | 600 | | |
| 10/12 | 650 | 650 | 10/12 | 650 | 650 | | |
| 10/13 | 700 | 700 | 10/13 | 700 | 700 | | |
| 10/14 | 750 | 750 | 10/14 | 750 | 750 | | |
| 10/15 | 800 | 800 | 10/15 | 800 | 800 | | |
| 10/16 | 850 | 850 | 10/16 | 850 | 850 | | |
| 10/17 | 900 | 900 | 10/17 | 900 | 900 | | |
| 10/18 | 950 | 950 | 10/18 | 950 | 950 | | |
| 10/19 | 1000 | 1000 | 10/19 | 1000 | 1000 | | |
| 10/20 | 1050 | 1050 | 10/20 | 1050 | 1050 | | |
| 10/21 | 1100 | 1100 | 10/21 | 1100 | 1100 | | |
| 10/22 | 1150 | 1150 | 10/22 | 1150 | 1150 | | |
| 10/23 | 1200 | 1200 | 10/23 | 1200 | 1200 | | |
| 10/24 | 1250 | 1250 | 10/24 | 1250 | 1250 | | |
| 10/25 | 1300 | 1300 | 10/25 | 1300 | 1300 | | |
| 10/26 | 1350 | 1350 | 10/26 | 1350 | 1350 | | |
| 10/27 | 1400 | 1400 | 10/27 | 1400 | 1400 | | |
| 10/28 | 1450 | 1450 | 10/28 | 1450 | 1450 | | |
| 10/29 | 1500 | 1500 | 10/29 | 1500 | 1500 | | |
| 10/30 | 1550 | 1550 | 10/30 | 1550 | 1550 | | |
| 10/31 | 1600 | 1600 | 10/31 | 1600 | 1600 | | |

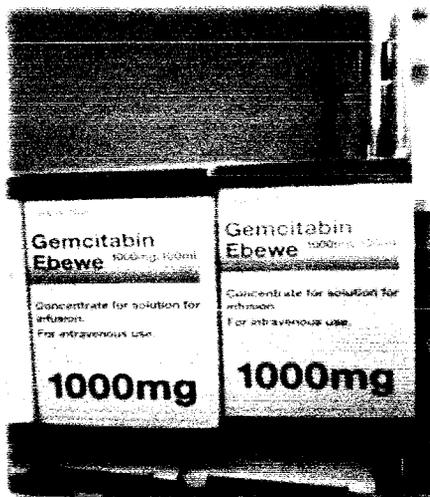
Annexe III : les antimétabolites.



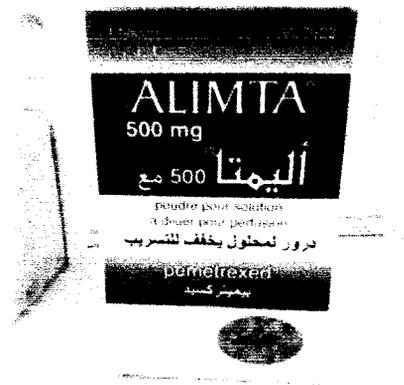
**CAPECITABINE
comp 500 mg**



**5-FLURO -
URACILE inj 1000 mg**



**GEMCITABINE
1000mg**



**PEMETREXED
DISODIQUE inj 500**

Annexe IV : Registre de main courante

المركز الاستشفائي الجامعي بالبلدية
CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE BLIDA

**R E G I S T R E
M A I N C O U R A N T E
P H A R M A C I E**

REGISTRE MAIN COURANTE MI DICANT
ANNEE 2017

Résumé :

Dans le cadre de la contribution à l'amélioration de la qualité des soins en milieu hospitalier ; nous avons effectué une étude rétrospective au niveau de la pharmacie centrale de CHU Frantz Fanon de Blida qui décrit le circuit des anticancéreux en se basant sur les mouvements de ces molécules sur une période de deux années allant de Janvier 2015 jusqu'à Décembre 2016.

Nos résultats ont révélé que les médicaments anticancéreux présentent la classe la plus consommée par rapport aux autres classes des médicaments. L'analyse de la consommation des anticancéreux a montré une irrégularité dans la consommation des antimétabolites qui peut s'expliquer par le cout, la toxicité et les ruptures.

En conclusion, des recommandations ont été proposé afin de contribuer à l'amélioration du fonctionnement de la pharmacie centrale et la bonne gestion des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier pour garantir des soins de qualité aux patients cancéreux.

Mots clés : Cancer, médicaments anticancéreux, consommation, antimétabolite, gestion.

Summary:

As part of the contribution to the improvement of the quality of care in the hospital; we conducted a retrospective study at the level of the central pharmacy of CHU Frantz Fanon in Blida who described the circuit of cancer drugs based on the movements of these molecules over a period of two years from January 2015 until December 2016.

Our results revealed that cancer drugs are the most consumed class compared to other class drugs. Analysis of consumption of the cancer showed an irregularity in the consumption of the antimetabolites which can be explained by the cost, toxicity and breakups.

In conclusion, recommendations were proposed in order to contribute to the improvement of the functioning of the central pharmacy and cancer drugs in hospital management to ensure the quality care to cancer patients.

Key words: Cancer, anticancer drugs, consumption, antimetabolite, management.

LOUZ Fouziya

Adresse mail.

louzfouzia@gmail.com

RIBOUH Fatma zohra

Adresse mail.

rayhana10ritadj@gmail.com

Résumé :

Dans le cadre de la contribution à l'amélioration de la qualité des soins en milieu hospitalier ; nous avons effectué une étude rétrospective au niveau de la pharmacie centrale de CHU Frantz Fanon de Blida qui décrit le circuit des anticancéreux en se basant sur les mouvements de ces molécules sur une période de deux années allant de Janvier 2015 jusqu'à Décembre 2016.

Nos résultats ont révélé que les médicaments anticancéreux présentent la classe la plus consommée par rapport aux autres classes des médicaments. L'analyse de la consommation des anticancéreux a montré une irrégularité dans la consommation des antimétabolites qui peut s'expliquer par le cout, la toxicité et les ruptures.

En conclusion, des recommandations ont été proposé afin de contribuer à l'amélioration du fonctionnement de la pharmacie centrale et la bonne gestion des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier pour garantir des soins de qualité aux patients cancéreux.

Mots clés : Cancer, médicaments anticancéreux, consommation, antimétabolite, gestion.

Summary:

As part of the contribution to the improvement of the quality of care in the hospital; we conducted a retrospective study at the level of the central pharmacy of CHU Frantz Fanon in Blida who described the circuit of cancer drugs based on the movements of these molecules over a period of two years from January 2015 until December 2016.

Our results revealed that cancer drugs are the most consumed class compared to other class drugs. Analysis of consumption of the cancer showed an irregularity in the consumption of the antimetabolites which can be explained by the cost, toxicity and breakups.

In conclusion, recommendations were proposed in order to contribute to the improvement of the functioning of the central pharmacy and cancer drugs in hospital management to ensure the quality care to cancer patients.

Key words: Cancer, anticancer drugs, consumption, antimetabolite, management.

