

REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

GESTION DES MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX
COMPLEXES DU PLATINE EN MILIEU HOSPITALIER :
EXPÉRIENCE DE LA PHARMACIE PRINCIPALE DE
L'EHS-LCC DE BLIDA.

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- BATOUL Zahira.
- DJOUAH Nesrine.
- IAICHE ACHOUR Afifa.

Devant le jury :

Présidente: Pr.DJERMOUNE Salima.

Membres: Dr. OUZANI Chahinez.

Dr.ARAR Karima.

Promotrice: Dr. GUERFI Bahdja.

ENCU DU PRET

Remerciement

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.

Nous tenant à remercier sincèrement Docteur Guerfi, qui, en tant que Promotrice de mémoire, s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

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

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et contribué à l'élaboration de ce mémoire particulièrement le personnel de la pharmacie principale de l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer Zabana Blida.

Ces 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.

On n'oublie pas nos parents et nos amis qui par leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles.

Dédicace

*Merci 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 à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui
s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère
A mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant
toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie
à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger. Que dieu les gardes et les
protège.*

A ma chère sœur :Nabiha,

A mes adorables belles sœurs :Nadia, Sara, Meriem et Imène .

A mes frères :Zoheir, Larbi, Amine et Khaled.

A mes neveux :Anes, Mustapha, Omar Iyad et Moncef.

A mes nièces : Fedwa, Nour, Malek, Doaa et Amira.

Un spécial dédicace à mon fiancé Mehdi qui m'a toujours encouragé.

A mon beau frère Mohammed.

A toute ma famille.

A toute ma belle famille

*A mes très chères amies : Imène, Moufida, Amina, Sara, Zineb, Nesrine, Zahira,
Ahlem, Wassila, Selma et Ghoslaine*

*A tous ceux qui me sont chères.
Je dédie ce travail.*

AFIFA

Dédicace

*Merci 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 à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui
s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère
A mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant
toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie
à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.*

Que dieu les gardes et les protège.

A mes sœurs Lilia, Sara, Amel, Chahinez.

A mon frère : Kheireddine .

A mes beaux frères : Aziz, Mustapha et Hichem.

A mes neveux Housseem, Amir, Iyad, Micho et à ma nièce Maria

A toute ma famille.

A mes très chères amies : Wafia, Ilhem, Afifa, Zahira, Selma , Wassila et Ahlem

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

Nesrine

Dédicace

*Merci 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 à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui
s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère
A mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant
toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie
à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.*

Que dieu les gardes et les protège.

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

Zahira

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN :	Acide désoxyrébonucléique.
ARN :	Acide ribonucléique.
C° :	Degré Celsius.
CDDP :	Cis-diammine –dichloroplatine.
Cl :	Chlore.
CMM :	Consommation mensuelle moyenne.
DACH :	Diaminocyclohexane.
DCI :	Dénomination commune international.
DL :	Délai du livraison.
DMF :	Diméthyl formamide.
DMSO :	Diméthyl sulfoxyde.
EHS-LCC :	Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte Contre le Cancer.
F°C :	Température de fusion.
H :	Hydrogène.
INR :	International Normalized Ratio « rapport international normalisé ».
INJ :	Injectable.
mg :	Milligramme.
ml :	Millilitre.
Mr :	Masse moléculaire.
MIN :	Ministère de l'intérieur.
MSP :	Ministère de la Sécurité Public.
MSPRH :	Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.
N°:	Numéro.
N:	Azote.
NIH:	National Institut of Health.
NIOSH:	National Institutin for Occupational Safety and Health.
O :	Oxygène.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
OSHA:	Occupational Safety and Health Administration.
PCH :	Pharmacie Centrale des Hôpitaux.
Pt :	Platine.
QC :	Quantité à Commander.

LISTE DES ABREVIATIONS

RTH:	Radiothérapie.
S _{MAX} :	Stock Maximum.
S _{MIN} :	Stock Minimum.
S _r :	Stock de Roulement.
SS :	Stock de Sécurité.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : PHARMACIE HOSPITALIERE

1. HISTOIRE	3
-------------------	---

1.1. Développement de la pharmacie hospitalière dans le monde

arabo-musulman	3
----------------------	---

1.2 .Développement de la pharmacie hospitalière en Europe	4
---	---

1.3. Développement de la pharmacie hospitalière en Algérie	5
--	---

2. DÉFINITION	6
---------------------	---

3. PLACE DE LA PHARMACIE HOSPITALIÈRE	7
---	---

4. RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER	7
---	---

5. ORGANISATION DE LA PHARMACIE HOSPITALIÈRE	8
--	---

5.1. Personnel	8
----------------------	---

5.2. Matériels et locaux	8
--------------------------------	---

CHAPITRE II : MÉDICAMENTS ET MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX

1. MÉDICAMENT	10
---------------------	----

1.1. DÉFINITION	10
-----------------------	----

1.2. CLASSIFICATION	12
---------------------------	----

2. MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX	15
-----------------------------------	----

2.1. GÉNÉRALITÉS	15
------------------------	----

2.2. PLACES ET TYPES DES MÉDICAMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS	15
---	-----------

2.3. CLASSIFICATION DES ANTITUMORAUX	16
---	-----------

2.4. ADMINISTRATION DES ANTITUMORAUX	18
---	-----------

2.5. EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTITUMORAUX	19
--	-----------

2.6. RÉSISTANCE AUX ANTITUMORAUX	22
---	-----------

CHAPITRE III : COMPLEXES DU PLATINE

1. HISTORIQUE	24
----------------------------	-----------

2. STRUCTURE CHIMIQUE	25
------------------------------------	-----------

3. SYNTHÈSE CHIMIQUE DES COMPLEXES DU PLATINE	26
--	-----------

3.1. Obtention de l'ion tétrachloroplatinate	26
---	-----------

3.2. Préparation du cisplatine	27
---	-----------

3.3. Préparation du carboplatine	27
---	-----------

3.4. Préparation de l'oxaliplatine	28
---	-----------

4. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES COMPLEXES DU PLATINE	29
--	-----------

5. ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPLEXES DU PLATINE	30
---	-----------

5.1. PHARMACOCINÉTIQUE	30
-------------------------------------	-----------

5.2. MODE D'ACTION	31
---------------------------------	-----------

5.3. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS	31
---	-----------

5.4. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
--	-----------

5.5. TOXICITE-EFFETS INDÉSIRABLES	32
--	-----------

5.6. MÉCANISME DE RÉSISTANCE	33
---	-----------

CHAPITRE IV : LÉGISLATION ET GESTION DES ANTITUMORAUX

1. LÉGISLATION DES ANTITUMORAUX.....	34
---	-----------

2. GESTION DES MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX EN MILIEU HOSPITALIER	35
2.1. APPROVISIONNEMENT DE LA PHARMACIE EN MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX	36
2.1.1. Sélection des médicaments	38
2.1.2. Estimation des besoins	39
2.1.3. Commande	41
2.1.4. Réception	42
2.1.5. Détention	43
2.1.6. Contrôle de stock	43
2.1.7. Compatibilité	44
2.2. DISPENSATION ET DESTRUCTION DES ANTITUMORAUX	45
2.2.1. Prescription et dispensation.....	45
2.2.2. Transport des antitumoraux entre la pharmacie et les services de soins	47
2.2.3. Destruction.....	47
PARTIE PRATIQUE	
1-OBJECTIF.....	48
2-MATERIELS ET MÉTHODES.....	49
3-ANALYSE DES DONNÉES.....	50
3-1- PREMIERE PARTIE : Présentation des prévisions, entrées et sorties	50
3-1-1-Prévisions, entrées et sorties des médicaments complexes du platine	51
3-1-1-1-Présentation des données	51
3-1-1-2-Discussion et interprétation	59

3-1-2-Présentation des sorties par service	61
3-1-2-1-Présentation des données	61
3-1-2-2-Discussion et interprétation	65
3-1-3-Conclusion de la première partie	66
3-2-DEUXIEME PARTIE : Présentation de la consommation mensuelle de chaque complexe du platine	67
3-2-1-Présentation des données	68
3-2-2-Discussion et interprétation	71
3-2-3-Conclusion de la deuxième partie	72
3-3-TROISIEME PARTIE : Présentation de la consommation des complexes du platine par le service d'oncologie	73
3-3-1- Présentation des données	74
3-3-2-Discussion et interprétation	76
3-3-3- Conclusion de la troisième partie	76
4- Conclusion de la partie pratique	77
CONCLUSION GENERALE	78
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	
RÉSUMÉ	

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE :

- **Adduits à l'ADN** : résulte de la fixation d'une molécule à un site nucléophile de l'ADN par liaison covalente.
- **Apothicaire** : précurseurs des pharmaciens, ils préparaient et vendaient des drogues.
- **Area-posterema** : une structure médullaire du cerveau qui contrôle le vomissement.
- **Degré d'oxydation** : est une charge fictive attribuée à un élément l'étage d'oxydation positif ou négatif correspond au nombre d'électrons perdus ou captés ou partiellement perdus ou captés par un élément par rapport à son état fondamental.
- **Electuaire** : préparation pharmaceutique de consistance molle composée de poudres et de substances diverses incorporés à du miel ou à un sirop.
- **Fourmillement** : des picotements de durée et d'intensité variable qui peuvent atteindre les mains et les jambes.
- **Gluthation** : est un tripeptide, formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine, SH (réduit) ou S-S(oxydé) forme un couple d'oxydoréduction très important car il permet les échanges d'électrons (donc d'énergie) à l'intérieur de la cellule.
- **Ligand** : atome, un ion ou une molécule portant des fonctions chimiques lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux.
- **Métallothionéines** : (MTs) sont des protéines de faibles poids moléculaire (6-10 kDa) qui se caractérisent par leur structure et leur haute affinité pour les ions métalliques.
- **Myélotoxicité** : Tout médicament ou traitement qui détruit la moelle osseuse ou tout élément dont celle-ci est composée.
- **Nucléophile** : substance possédant un excès de charges négative, réagit en donnant des électrons à des composés électrophiles.
- **Ototoxicité** : désignant de façon générale ce qui est toxique pour l'appareil auditif. Le plus souvent c'est l'oreille interne.
- **Péricarde** : membrane très mince formant une sorte de sacoche entourant le cœur.
- **Péritoine** : est une membrane très mince et solide, formée de deux couches pouvant se déplacer l'une sur l'autre : la couche nommée feuillet pariétal recouvre toute la paroi interne de la cavité abdominale tandis que celle nommée feuillet viscéral couvre la face externe de tous les organes contenus dans la cavité abdominale notamment le foie, le pancréas, la rate, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon..

GLOSSAIRE

- **Plèvre** : une fine membrane, appelée séreuse, qui tapisse la cavité thoracique et l'extérieur des poumons.
- **Plexus mésentérique** : est un groupe de fibres nerveuses autonomes et de cellules ganglionnaires présent dans la région musculaire de l'intestin.
- **Pouvoir rotatoire** : est la propriété qu'ont certains milieux de faire tourner le vecteur d'un faisceau lumineux les traversant.
- **Séreuse** : membrane qui sécrète un liquide dont l'apparence est proche de celle du sérum sanguin.
- **Topoisomérase** : enzyme capable de couper les brins d'ADN.

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Structure chimique du cisplatine, carboplatine et de l'oxaliplatine.....	25
Figure 2 : Obtention du tétrachloroplatinate.....	26
Figure 3 : Préparation du cisplatine.....	27
Figure 4 : Préparation chimique du carboplatine.....	28
Figure 5 : Synthèse chimique de l'oxaliplatine.....	29
Figure 6 : Schéma des systèmes d'approvisionnement pharmaceutiques.....	37
Figure 7 : Présentation des prévisions des complexes du platine en 2014 et 2015.....	52
Figure 8 : Présentation des entrées des complexes du platine de 2013, 2014 et 2015... ..	53
Figure 9 : Présentation des sorties des complexes du platine de 2013, 2014 et 2015.....	54
Figure 10 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du Carboplatine ampoule 50mg/5ml par année.....	55
Figure 11 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du carboplatine ampoule 150mg/15ml par année.....	55
Figure 12 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du Carboplatine ampoule 450mg/45ml par année.....	56
Figure 13 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du cisplatine ampoule 25mg/25ml par année.....	56
Figure 14 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du cisplatine ampoule 50mg/50ml par année.....	57
Figure 15 : Présentation des prévisions, entrées et sorties de l'oxaliplatine ampoule 50mg par année.....	57
Figure 16 : Présentation des prévisions, entrées et sorties de l'oxaliplatine ampoule 100mg par année.....	58
Figure 17 : Présentation des sorties annuelles des complexes du platine du service d'oncologie pour les années 2013, 2014 et 2015.....	62
Figure 18 : Présentation des sorties annuelles des complexes du platine du service de radiothérapie pour les années 2013, 2014 et 2015.....	63

LISTE DES FIGURES

Figure 19 : Présentation des sorties annuelles des complexes du platine du service d'hématologie pour les années 2013, 2014 et 2015.....	64
Figure 20 : Présentation de la consommation mensuelle de Carboplatine ampoule 50mg/5ml pour 2015.....	69
Figure 21 : Présentation de la consommation mensuelle de carboplatine ampoule 150mg/15ml pour 2016.....	69
Figure 22 : Présentation de la consommation mensuelle de Carboplatine ampoule 450mg/45ml pour 2015.....	69
Figure 23 : Présentation de la consommation mensuelle de cisplatine ampoule 25mg/25m pour 2015.....	69
Figure 24 : Présentation de la consommation mensuelle de cisplatine ampoule 50mg/50ml pour 2015.....	70
Figure 25 : Présentation de la consommation mensuelle d'oxaliplatine ampoule 50mg pour 2015.....	70
Figure 26 : Présentation de la consommation mensuelle d'oxaliplatine ampoule 100mg pour 2015.....	70
Figure 27 : Présentation de la CMM des complexes du platine du service d'oncologie pour les années 2013, 2014 et 2015.....	75

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Caractères physicochimiques des complexes du platine.....	29
Tableau 2 : Indications et contre-indications des complexes du platine.....	31
Tableau 3 : Toxicité des complexes du platine.....	33
Tableau 4 : Prévisions, entrées et sorties des médicaments complexes du platine en 2013, 2014 et 2015.....	51
Tableau 5 : Sorties annuelles des médicaments complexes du platine par service pour les années 2013 ,2014 et 2015.....	61
Tableau 6 : Présentation des consommations mensuelles des complexes du platine en 2015.....	68
Tableau 7 : Prévisions, CMM et consommation annuelles des complexes du platine par le service d'oncologie pour les années 2013, 2014 et 2015.....	74

LISTE DES ANNEXES

LISTE DES ANNEXES :

Annexe I : Circulaire N° 007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé.

Annexe II : Fiche de Stock 1.

Annexe III : Fiche de Stock 2. Exemple d'une fiche utilisée au niveau de l'EHS-LCC Zabana- Blida.

Annexe IV : Présentation de la pharmacie principale de l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer de Blida.

Annexe V : Présentation des médicaments complexe du platine : carboplatine, cisplatine et oxaliplatine.

Annexe VI : Registre de la pharmacie ou Main Courante.

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

« 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 prévention, 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 spectaculaires de la médecine et il n'en 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 mot cancer 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. Il existe trois modalités principales de traitements des cancers : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie qui est utilisée pour traiter de nombreux cancers 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.

L'encadrement législatif national de ce type de substances est insuffisant pour permettre la protection du personnel de cette toxicité. Etant donné que les anticancéreux sont des substances vénéneuses, donc ils suivent leur réglementation, qui n'a eu lieu qu'en 1976 avec la publication du décret N°076-140 du 23 octobre 1976.

La notion de la pharmacie hospitalière trouve ses origines dans le monde arabo-musulman, et depuis ce temps elle a connu une évolution importante et elle est devenue le lieu de rencontre privilégié des partenaires de santé autour du médicament et des dispositifs médicaux. Les pharmaciens hospitaliers ont vu le champ de leurs missions s'élargir considérablement au cours des dernières années, les plaçant au cœur d'enjeux majeurs, à l'interface des services cliniques et administratifs, en vue de garantir à la fois le meilleur usage des produits de santé et des ressources de l'établissement, en assurant un approvisionnement adéquat, et un système de dispensation organisé des produits pharmaceutiques, qui permettent d'améliorer notablement la qualité des soins. Cependant, dans les pays en voie de développement comme l'Algérie, il est fréquent de constater des prestations pharmaceutiques mauvaises pour de

INTRODUCTION

multiples raisons : les pénuries fréquentes des médicaments, l'approvisionnement irrégulier et insuffisant malgré l'enveloppe financière importante et certaines lacunes trouvées au niveau de la politique de santé, il convient donc d'évaluer ces prestations et mettre en œuvre une stratégie sanitaire qui garantie un bon système gestionnaire.

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 : "Gestion des médicaments antitumoraux en milieu hospitalier", où on a pris les complexes du platine comme échantillon représentatif de la vaste gamme des anticancéreux disponible au niveau de la pharmacie principale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte Contre le Cancer "EHS-LCC" Zabana de Blida.

L'objectif principal étant d'évaluer la situation actuelle, de ce fait nous avons essayé de rassembler un maximum d'informations concernant les complexes du platine à l'échelle de la pharmacie de l'EHS-LCC. Nous tenterons également de rappeler le rôle majeur du pharmacien hospitalier au sein de son établissement.

Notre étude nous a permis aussi de ressortir les difficultés liées à la gestion des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier, et les lacunes de notre système de santé concernant le palier réglementaire.

Enfin, nous avons proposé des solutions à certains problèmes rencontrés afin d'atteindre notre objectif déjà cité.

Notre mémoire comporte deux parties, la première est théorique, et elle est divisée en quatre chapitres, qui ont porté sur la pharmacie hospitalière, les médicaments en général et les antitumoraux en particulier, les complexes du platine et leur gestion.

La deuxième partie, pratique, englobe la présentation des données chiffrées relatives aux prévisions et mouvements (entrées et sorties) des médicaments anticancéreux complexes du platine récoltées au niveau de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte Contre le Cancer sur une période de trois années allant de janvier 2013 à décembre 2015, 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 complexes du platine au sein de l'établissement.

Nous avons ensuite étudié les mouvements mensuels de chaque anticancéreux au cours de l'année 2015.

Enfin nous avons approfondi les données de consommation d'un service choisi en fonction de sa régularité d'utilisation de ces substances.

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I : PHARMACIE HOSPITALIERE

1. HISTOIRE :

L'art de la pharmacie s'est élaboré empiriquement dans le creuset des sociétés primitives, puis dans celui des plus anciennes civilisations (égyptienne, sumérienne, hindoue, chinoise, crétoise, ...) où la médecine et la pharmacie étaient confondues.

L'homme s'est toujours préoccupé de sa santé et les médicaments sont mentionnés dans des textes forts anciens, comme les tablettes sumériennes de Nippur ou le fameux papyrus trouvé en Egypte. [11]

1.1. Développement de la pharmacie hospitalière dans le monde arabo-musulman :

Ce développement passe par deux étapes fondamentales : la première c'est la séparation de la pharmacie de la médecine et l'identification de pharmacie autant que profession et autant que science, où le célèbre Abou Bakr Alrazi (connu sous le nom de Rhazès) définit dans son œuvre « ELHAWI » la pharmacie comme étant la connaissance des médicaments, la faculté de différencier la bonne qualité de la mauvaise et d'identifier le pur et le falsifié. Abou al Rayhan Al Biruni a également bien séparé la pharmacie de la médecine. Son ouvrage célèbre s'intitule littéralement « La Pharmacie de la médecine », ce qui signifie en clair que la pharmacie, tout en étant indépendante, est quand même bien liée à la médecine. Cet ouvrage peut être considéré comme une vraie pharmacopée. Ainsi que l'historien Ibn abi-Ussaybiâh (XIIIe siècle) rapporte que sous le règne du grand Calife Al-Ma'moun fils du Calife Haroun al-Rachid, donc dès le IXe siècle, les pharmaciens, sédentaires ou ambulants, étaient nombreux. Certains installaient des tentes, même dans les camps militaires et y préparaient et vendaient leurs médicaments. [34]

La deuxième étape c'est la construction des institutions hospitalières et qui a non seulement, contribué à la séparation de la pharmacie de la médecine, mais aussi à l'apparition de la notion « pharmacie hospitalière », ces institutions sont anciennement appelées « bimaristan » de « bimar » qui signifie malade et de « stan » qui signifie lieu. [19]

Le problème de l'origine du bīmāristān n'est pas résolu. Le calife umayyade al-Walīd (705-710) passe dans la tradition pour avoir été le premier à bâtir un bīmāristān en Islam. En fait, c'est sous le règne de Hārūn al-Rashīd (786-809) qu'est créé, à Bagdad, le premier bīmāristān. En un peu plus de 100 ans, cinq nouveaux bimaristans furent construits à Bagdad. [28]

Dans ces établissements, on trouvait toutes les préparations pharmaceutiques nécessaires, et les pharmacies hospitalières y étaient autonomes. Appelées également « Sharab - Khanah » ce qui signifie, en persan, le dépôt des sirops (et autres médicaments, bien sûr).

Ces pharmacies hospitalières occupaient une aile importante du bimaristan. Au bimaristan « Al Mansouri », au Caire, par exemple, il y avait un endroit réservé à la préparation des sirops, un autre pour préparer les électuaires, les collyres, les shiafs (ou collyres secs). Il y avait une pièce pour le stockage des médicaments déjà préparés, et encore une pièce pour la dispensation des remèdes aux malades - selon l'historien Al-Maqrizi. [16]

Les pharmaciens des hôpitaux devaient connaître toutes les drogues, leurs lieux d'origine, leur importation, leur séchage et leur conservation ; ils procédaient à leur pulvérisation, leur tamisation, la préparation des infusions, décoctions, la filtration, la distillation, vaporisation, etc. Ils confectionnaient diverses formes pharmaceutiques, tels que sirops, électuaires, tablettes et pilules. [34]

A l'époque des califes l'esprit de conquête de l'Islam poussa les Arabes à envahir également la majeure partie de l'ancien monde romain dont l'Espagne et le sud de la France. L'installation des Arabes dans ces régions facilite la transmission à l'occident de la science médicale et pharmaceutique dont il avait recueilli et amplifié l'héritage. [12]

1.2.Développement de la pharmacie hospitalière en Europe :

Le Moyen Age n'a pas connu de pharmacie hospitalière ; il s'agissait alors surtout d'héberger les indigents, non pas de les soigner. Si nécessaire, on appelait un médecin de la ville en consultation, et l'on s'adressait à un apothicaire-épiciers de la ville pour se procurer des médicaments. Dans le remarquable ouvrage de Leistikov, qui reproduit plans et photos historiques des hôpitaux européens, aucune pharmacie hospitalière n'est mentionnée avant le XVI^e siècle. [16]

En France par exemple, Les premiers hôpitaux et hospices créés ont fonctionné pendant longtemps sans apothicairerie. A la fin du XII^eme, en effet, la profession d'apothicaire s'est individualisée de la médecine (pour se lier à celle de « marchand d'épices ») ; dès 1258, Saint Louis a donné un statut aux apothicaires ; en 1484, Charles VIII a interdit l'exercice de l'apothicairerie aux épiciers si ceux-ci n'étaient pas eux-mêmes apothicaires mais, à l'hôpital, les « activités pharmaceutiques » sont restées l'apanage des religieuses.

Le XVI^eme siècle correspond au début de la reconnaissance du rôle des apothicaires dans les hôpitaux. Alors que les XVII^eme et XVIII^eme sont les siècles au cours desquels la Pharmacie hospitalière et les responsabilités du Pharmacien hospitalier sont véritablement reconnues : au

cours de cette période, les hôpitaux connaissent un développement important, accompagné de profonds bouleversements. En 1755, l'Hôtel Dieu de Paris se dote d'une apothicairerie générale et recrute un apothicaire résident. En 1777, la Déclaration royale du 25 avril individualise la pharmacie de la profession d'épicier ; elle crée un Collège de pharmacie et les hôpitaux sont autorisés à disposer d'une pharmacie pour usage intérieur exclusif. Pour autant, la profession de Pharmacien hospitalier reste sans réglementation et les religieux continuent à officier dans les apothicaireries des hôpitaux.

Le 6 juin 1795, est créée l'apothicairerie générale des hôpitaux de Paris qui s'installe d'abord à l'Hôtel Dieu avant de devenir la Pharmacie Centrale des Hospices (PCH). Le 23 février 1802, le Conseil général des hospices crée, par arrêté, un corps de Pharmaciens des hôpitaux. Il impose, de plus, à chaque pharmacie d'hôpital d'être dirigée par un Pharmacien nommé sur concours et assisté « d'élèves » nommés pour 4 ans (les futurs internes). La situation reste pratiquement inchangée pendant plus d'un siècle et il faut attendre 1941 et 1955 pour que soient clairement définis, au plan national, le statut de la pharmacie hospitalière et les responsabilités du Pharmacien hospitalier. [16]

Cinq siècles en France, ont été nécessaires pour que soit reconnu le rôle indispensable de la pharmacie dans l'hôpital et pour que le rôle essentiel du pharmacien hospitalier soit considéré à sa juste valeur, mais en Algérie ?

1.3. Développement de la pharmacie hospitalière en Algérie :

➤ Avant la colonisation française :

L'histoire médico-pharmaceutique de l'Algérie se confond avec celle du monde arabe en général. Avicenne, Razès, Maïmonide et autres auteurs arabes du moyen âge sont jusqu'ici les autorités incontestées du médecin et du pharmacien indigène. A l'époque des Ottomans de grandes compilations de caractère encyclopédique contribuèrent encore à augmenter l'influence de ces auteurs classiques. Il n'existe aucun codex pour le pharmacien indigène; il prépare ses drogues lui-même d'après une tradition qui remonte en dernier lieu aux auteurs classiques, mais à laquelle viennent s'ajouter des coutumes locales et des éléments de magie. Les remèdes sont pour la plupart d'origine végétale, ceux d'origine minérale et animale sont peu nombreux. [30]

➤ Pendant la colonisation :

C'est pendant cette période que la pharmacie moderne telle que nous la connaissons actuellement a débuté lorsque l'armée française a installé les premiers hôpitaux au début des

années 1830. En 1835, une commission de trois professeurs de l'hôpital militaire d'instruction fut chargée d'authentifier les diplômes des médecins et des pharmaciens s'installant en Algérie. En 1857, fut créée la seconde école de médecine et de chirurgie d'Alger (qui devient faculté mixte de médecine et de pharmacie d'Alger en 1909), cette école localisée à l'hôpital du Dey de Bab-El-Oued, le plus ancien des hôpitaux d'Afrique du nord. [59]

Une fois la conquête consolidée, et la pharmacie militaire perfectionnée par la création de ces hôpitaux et écoles, s'installa la pharmacie civile, où on assiste à la création de la première officine à Blidah en 1858. [3]

➤ **Après l'indépendance :**

La nationalisation des hydrocarbures en 1972, a pour effet non seulement l'amélioration des revenus de l'état, mais aussi le lancement de l'Algérie dans un vaste programme de développement, ceci s'est traduit par un certain nombre de grandes décisions politiques telles que l'ordonnance présidentielle de 1973, instituant la gratuité des soins, la réforme de l'enseignement universitaire de médecine, pharmacie et chirurgie dentaire, la programmation sanitaire du pays, et c'est en 1976 que la réglementation algérienne introduit la pharmacie hospitalière. [52]

2. DÉFINITION :

La pharmacie hospitalière est une pharmacie à l'intérieur d'un hôpital qui porte la responsabilité de l'approvisionnement de produits pharmaceutique, soit en les achetant, soit en les produisant et qui contribue à un usage sûr, efficace et rationnel des médicaments. [38]

L'arrêté n°79/MSP du 24 août 1996 apporte la définition suivante :

« La Pharmacie dans l'hôpital ou dans la structure de soins est un service de soutien aux activités thérapeutiques et de prévention. Elle a pour missions d'assurer l'ensemble de la gestion des produits pharmaceutiques au sein de l'établissement : sélection, approvisionnement, préparation, stockage, distribution et dispensation ».

3. PLACE DE LA PHARMACIE HOSPITALIERE :

Il est à signaler que peu de textes législatifs ou réglementaires algériens rappellent et aux pharmaciens et aux autres partenaires la place de la pharmacie au sein d'un établissement. [20]

La pharmacie, n'est plus une entité isolée au sein de l'hôpital, c'est une structure d'interface entre les différents services et la direction, elle est longtemps confinée dans la tâche d'approvisionner l'hôpital en médicaments et autres produits pharmaceutiques, aujourd'hui elle s'oriente de plus en plus vers de multiples activités de service dont la finalité est d'optimiser la qualité du processus de dispensation et de contribuer à une utilisation rationnelle des médicaments. [62]

Elle a notamment pour missions :

- D'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des produits pharmaceutiques, médicaments, ainsi que des matériels médicaux stériles pour l'usage intérieur de l'établissement ;
- De mener ou de participer à toute action d'information sur ces produits pharmaceutiques, médicaments, matériels ou objets ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance ;
- De mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins relevant de la compétence pharmaceutique. [51]

4. RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER :

À la différence de son collègue exerçant dans une officine en ville, le pharmacien hospitalier exerce au sein d'une pharmacie hospitalière, différentes fonctions concernant les médicaments et les dispositifs médicaux.

L'arrêté n°079/MSP du 24 août 1996 Article 2: rappelle que la pharmacie est gérée par un pharmacien, qui possède un rôle majeur dans l'organisation et la gestion de la pharmacie en assurant: [41]

- Le fonctionnement administratif et technique de la pharmacie ;
- La disponibilité permanente des produits pharmaceutiques, la sécurité de leur utilisation et leur qualité ;
- La dispensation des médicaments, activité qui est un acte pharmaceutique essentiel dans la prise en charge des malades ; (Article 7 de L'arrêté n°69/MSP du 16 juillet 1996)
- La garde des produits toxiques et des stupéfiants, leur distribution, leur dispensation et leur comptabilité selon la réglementation en vigueur ; [40]
- La participation à l'élaboration de la nomenclature des produits pharmaceutiques par service en collaboration avec les chefs de service; (Circulaire n° 02 du 10 Août 1996)
- La Gestion du médicament de son achat à sa dispensation (Circulaire N°007/MSPRH du 22 novembre 2005).
- Préparation de certains médicaments.

Aujourd'hui le pharmacien hospitalier est devenu l'acteur incontournable dans la chaîne des soins.

5. ORGANISATION DE LA PHARMACIE HOSPITALIÈRE :

5.1. Personnel:

La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien qui est assisté, En tant que de besoin, par un ou plusieurs pharmaciens. D'autres catégories de personnel peuvent être affectées à la pharmacie pour y effectuer, sous la responsabilité du pharmacien, des tâches particulières : cadres infirmiers, infirmiers, aides-soignants, agents hospitaliers, techniciens de laboratoire, secrétaires, agents administratifs...

Les pharmacies autorisées accueillent des internes en pharmacie. [26]

5.2. Matériels et locaux :

La pharmacie hospitalière est implantée et organisée de manière à permettre des liaisons rapides et fiables avec les services cliniques et tous lieux où sont utilisés des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et autres produits gérés par la pharmacie.

A l'exception du stockage de produits soumis à une réglementation particulière, l'ensemble des locaux de pharmacie est de préférence situé en un seul lieu pour favoriser une bonne

efficience des prestations pharmaceutiques, car la dispersion serait nuisible à une bonne gestion ; ces locaux sont :

- Salle de stockage des médicaments (magasin) ;
- Salle d'accueil et de distribution ;
- Salle d'article de pansement ;
- Salle de stockage des produits chimiques ;
- Chambre froide. [25]

Les locaux, installations et mobiliers doivent respecter les principes généraux suivants :

- Conformité aux normes de construction (local pour produits inflammables, aération, etc.) ;
- Conformité aux normes de sécurité ;
- Bonnes conditions de conservation des médicaments : bonne aération avec ventilateurs, climatisation qui réduit la chaleur et l'humidité, utilisation de matériaux de construction isolants, protection des fenêtres pour éviter une exposition directe au soleil ;
- Bonnes conditions de nettoyage des sols (sols en pente pour que l'eau puisse s'écouler facilement) ainsi que des facilités d'élimination des déchets ;
- Une surface suffisante, proportionnelle à l'activité ;
- Aménagement des locaux en tenant compte du circuit des produits pharmaceutiques (réception, stockage, distribution, dispensation) et les identifier (signalétique) ;
- Bonnes conditions de travail pour le personnel. [25]

CHAPITRE II : MÉDICAMENTS ET MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX :

1. MÉDICAMENT :

1.1. DÉFINITION:

Découvert depuis le début de XXe siècle, le médicament est un bien de consommation particulier qui représente une nécessité absolue pour tous les individus, il est destiné à soigner, soulager ou prévenir des maladies et même pour diagnostiquer le traitement médical lors des analyses.

Le médicament a une définition juridique, c'est un produit réglementé qui n'est pas soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande qu'un produit de consommation courante. [39]

En Algérie, et selon l'article 170 de la loi N° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé, le médicament est défini comme suit :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ».

L'article 4 de la loi N° 08-13 du 20 juillet 2008 a modifié et complété l'article 170 de la loi N° 85-05 du 16 février 1985, relative à la protection et la promotion de la santé, il a défini le médicament d'une façon plus élargie :

« Art. 170. On entend par médicament, au sens de la présente loi :

- Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ;
- Toute préparation magistrale de médicament préparé extemporanément en officine en exécution d'une prescription médicale ;
- Toute préparation hospitalière préparée sur prescription médicale et selon les indications d'une pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique ou

médicament générique disponible ou adapté, dans la pharmacie d'un établissement de santé et destiné à y être dispensé à un ou plusieurs patients ;

- Toute préparation officinale de médicament préparé en officine selon les indications de la pharmacopée ou du formulaire national des médicaments et destinée à être dispensée directement au patient ;
- Tout produit officinal divisé défini comme étant toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable indiquée dans la pharmacopée, préparée à l'avance par un établissement pharmaceutique qui assure sa division au même titre que l'officine ou la pharmacie hospitalière ;
- Toute spécialité pharmaceutique préparée à l'avance, présentée selon un conditionnement particulier et caractérisée par une dénomination spéciale ;
- Tout générique qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique sans indications nouvelles et qui est interchangeable avec le produit de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ;
- Tout allergène qui est tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunitaire à un agent allergisant ;
- Tout vaccin, toxine ou sérum qui sont tout agent destiné à être administré à l'homme dans le but de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;
- Tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides ;
- Tout produit stable dérivé du sang ;
- Tout concentré d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;
- Les gaz médicaux ».

- **Définition selon l'OMS :**

On entend par médicament à usage humain toute substance ou association de substances à but thérapeutique, prophylactique ou diagnostic, ou destiné à modifier les fonctions physiologiques et présenté sous une forme pharmaceutique permettant son administration à l'homme. [57]

1.2. CLASSIFICATION :

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières :

➤ **Classification selon l'origine :**

On peut ainsi distinguer :

- Les médicaments d'origine naturelle :

Ils proviennent des trois règnes :

- **Minérale** : comme le soufre, l'arsenic, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc, etc.,

- **Végétale** : comme la morphine, l'ergotamine, la digitaline, la digoxine etc...,

- **Animale** : l'insuline, les hormones hypophysaires, l'héparine etc... [27]

- Les médicaments d'origine chimique :

On va retrouver là la plupart des médicaments utilisés actuellement ; on distingue :

- Les composés de synthèse à partir de principes de chimie minérale ;
- Les composés de semi-synthèse obtenus par synthèse chimique, à partir de substances naturelles extraites de végétaux.

- Les médicaments issus de biotechnologie :

Obtenus par divers procédés tels que la génie génétique et la fermentation. [15]

➤ **Classification chimique :**

C'est dans ce cadre que se placent les études structure – activité. Elle est utile au chercheur et à la découverte de nouveaux principes actifs.

➤ **Classification pharmacologique :**

C'est une classification selon l'effet pharmacologique, donc en fonction des cibles et des mécanismes d'action. Exemple : les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

➤ **Classification thérapeutique :**

Elle consiste à lister les médicaments en fonction des pathologies qu'ils traitent. Exemple : les anticancéreux ; les anti-nflammatoires etc...

➤ **Classification pharmacothérapeutique :**

La plupart des classes sont définies à la fois par les effets pharmacologiques et thérapeutiques des médicaments ; ce sont les classes pharmacothérapeutiques. [15]

➤ **Classification selon la législation :**

Lors de la mise sur le marché, les médicaments sont classés comme suit :

- **Les médicaments non listés :** Ces médicaments sont en vente libre, disponibles sans ordonnance, remboursables ou non. Il existe 2 catégories : les médicaments « conseils » prescrits par les pharmaciens aux malades qui demandent conseil au pharmacien à l'occasion d'un symptôme et les médicaments « grand public » dont la promotion est assurée dans les médias et qui sont demandés par les patients-clients aux pharmaciens. [33]
- **Les médicaments listés :** médicaments contenant de substances vénéneuses qui sont des substances dangereuses présentant des risques de divers ordres (toxique, tératogène, cancérogène, mutagène...).

Dans la réglementation algérienne, ces médicaments sont anciennement classés selon le décret présidentiel N°76-140 du 23 octobre 1976 en forme de tableaux :

- Tableau A : (actuellement appelés les médicaments de la liste I), qui comporte les « produits toxiques » ;
- Tableau C : (actuellement appelés les médicaments de la liste II), qui comporte les « produits dangereux » ;
- Tableau B : actuellement appelé liste des stupéfiants, cette liste a été fixée puis modifiée par plusieurs arrêtés, dont celui N° 098/MSP du 1^{er} octobre 1996. ces médicaments contiennent des substances vénéneuses douées de propriétés sédatives dont l'usage donne lieu à une accoutumance vicieuse et présente des dangers pour la santé de l'individu. [33]

- **Les médicaments à prescription restreinte :**

Elle comporte cinq catégories :

- Médicaments réservés à l'usage hospitalier : ces médicaments sont prescrits, dispensés et administrés exclusivement au cours d'une hospitalisation dans un établissement de santé public ou privé ;
 - Médicaments à prescription hospitalière : ces médicaments ne peuvent être prescrits qu'à l'hôpital par un praticien hospitalier. Les malades, par contre, peuvent suivre leurs traitements de manière ambulatoire ; les médicaments sont disponibles dans les officines de ville ;
 - Médicaments à prescription initiale hospitalière : la prescription initiale de cette catégorie de médicaments est réservée aux médecins hospitaliers exerçant dans un établissement de santé public ou privé. Le renouvellement peut être effectué par un médecin de ville sous réserve de comporter les mêmes mentions que l'ordonnance initiale ;
 - Médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes : cette nouvelle catégorie concerne des médicaments innovants, délicats dans leur utilisation ou concernant des pathologies complexes ;
 - Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription et son renouvellement sont subordonnés à la réalisation d'examens périodiques, ces examens concernent le suivi des effets du traitement et la prévention d'effets nocifs. [33][61]
- ❖ Les médicaments anticancéreux appartiennent à la liste I, et ils sont soumis à une prescription hospitalière, et à une prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Ces médicaments nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement.

2. MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX :

2.1. GÉNÉRALITÉS :

Une substance antitumorale (anticancéreuse, antinéoplasique ou cytotoxique) se définit comme une substance cytotoxique qui détruit sélectivement les cellules transformées. [9]

Plusieurs milliers de substances naturelles ou synthétiques ont été testées au laboratoire, en particulier sur les animaux. Mais une cinquantaine seulement d'agents anticancéreux sont aujourd'hui utilisés chez l'être humain, depuis l'emploi des moutardes azotées en 1942. [55]

Les agents anticancéreux sont appelés abusivement « chimiothérapie », sur le plan étymologique pourtant, ce mot désigne tout traitement reposant sur une

« Substance chimique ». Au début du XX^e siècle, il était principalement utilisé dans le cadre des maladies infectieuses. De nos jours, « chimiothérapie » fait presque exclusivement référence à la cancérologie, et désigne un médicament qui s'attaque à l'ADN des cellules tumorales. [54]

Les plus anciens agents antitumoraux utilisés sont des agents chimiques extrêmement toxiques pour l'organisme, leur action est basée sur le fait qu'ils endommagent et détruisent toutes les cellules avec lesquelles ils entrent en contact sans spécificité d'action vis-à-vis des cellules tumorales. Les complexes du platine appartiennent à cette génération.

Une nouvelle génération d'agents anti-tumoraux voit progressivement le jour depuis quelques années sous le nom générique de thérapie ciblée. Ces traitements sont dirigés spécifiquement vers les cellules tumorales. [18]

2.2. PLACES ET TYPES DES MEDICAMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS :

L'utilisation des médicaments en thérapie anticancéreuse ou chimiothérapie n'est pas systématique et se situe dans une stratégie qui intègre la chirurgie, l'ablation tumorale par radiofréquence ou congélation. Elle a pour objectif le traitement radical de la pathologie, mais, peut aussi être utilisée dans d'autres contextes. Selon la localisation de la tumeur, le stade de la maladie, et l'état général du patient, les solutions proposées sont différentes et le choix des traitements se fait au cas par cas selon le profil du malade. On distingue quatre types de traitements : [18] [21]

- **Chimiothérapie curative** : c'est l'étape majeure du traitement, elle permet une induction de rémission complète suivie d'une intensification et enfin d'une phase d'entretien. [13][21]
- **Chimiothérapie néo-adjuvante** : elle est prescrite et administrée avant la chirurgie. Son objectif est de réduire la tumeur primaire. [13][18]
- **Chimiothérapie adjuvante** : elle est prescrite après chirurgie (acte essentiel), pour détruire les résidus et éviter ou retarder les récurrences [13]
- **Chimiothérapie palliative** : elle n'est prescrite que pour diminuer les douleurs et éventuellement améliorer la qualité de vie des malades. La rémission n'est plus l'objectif. [18]

2.3. CLASSIFICATION DES ANTITUMORAUX :

Les agents anticancéreux se classent selon :

- **Interactions directes avec l'ADN** :
 - **Agents alcoylants (alkylants)** : il s'agit de molécules qui forment de puissants électrophiles réagissant avec des entités nucléophiles présentes sur l'ADN, mais aussi sur des protéines.
Les principaux agents alkylants sont :
 - Les complexes du platine ;
 - Les oxazophorines dont le Cyclophosphamide et l'Ifosfamide ;
 - Les nitrosourées ;
 - Les sulfonylealcanes ;
 - La mytomycine C ;
 - Les moutardes à l'azote. [14]
 - **Agents intercalants** : Les médicaments intercalants se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II. Cette formation conduit au blocage de la transcription.
Ces agents intercalants sont :
 - Les anthracyclines ;
 - Les anthracénone.
 - **Agents scindants** : Le principal médicament scindant est la bléomycine. Ce produit est, lui aussi, un antibiotique d'origine naturelle. Elle agit en induisant des coupures monocaténares de l'ADN. [14]

- **Interactions indirectes avec l'ADN :**

- En amont :**

- **Antimétabolites :** Tous présentent une analogie structurale étroite avec les bases pyrimidiques ou puriques ou l'acide folique leurs permettant d'inhiber des systèmes enzymatiques intervenant dans la synthèse des nucléotides.

- Et on distingue :

- Les antagonistes foliques ;
 - Les antagonistes puriques ;
 - Les antagonistes pyrimidiques. [21]
 - **Inhibiteurs enzymatiques :** Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles permettent de couper les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrases ou topoisomérases II) et d'induire des coupures bicaténares pour séparer les chromosomes avant la mitose (topoisomérases I). Ces deux types de topoisomérases sont ciblées par des anticancéreux. Le produit le plus utilisé est l'irinotécan, il entre dans des protocoles d'associations d'agents anticancéreux. [14][21]

- En aval :**

- **Poisons du fuseau :** Les poisons du fuseau mitotique, appelés aussi agents « tubulo-affines », agissent de manière directe sur les molécules de tubuline indispensables à la constitution du fuseau mitotique et à la migration polaire des chromosomes pendant la mitose.

- On dispose de deux familles de produits d'origine naturelle :

- Les alcaloïdes de la pervenche (*Vinca rosea*);
 - Les alcaloïdes de l'If (*Taxus baccata*). [5]

2.4. ADMINISTRATION DES ANTITUMORAUX :

Quant au mode d'administration des médicaments, on distingue la voie générale, qui agit d'une façon très diffuse dans l'organisme, et la voie locorégionale, qui ne concerne que la tumeur ou la région du corps où elle se trouve. [55]

➤ La voie générale :

Elle peut être soit oral soit injectable :

- Oral : cette voie est de plus en plus utilisée afin de répondre aux besoins des patients d'être traités à domicile.
- Injectable : la voie veineuse demeure la voie préférentielle, L'administration se fait soit par cures d'un ou de plusieurs jours, à intervalles réguliers (tous les mois, par exemple), soit en continu, pendant de longues périodes. Le traitement a lieu essentiellement en milieu hospitalier. [22][55]

➤ La voie locorégionale :

Certains médicaments anticancéreux peuvent être administrés dans les séreuses (plèvre, péricarde, péritoine) ou dans la vessie. Cette technique permet d'augmenter la concentration intratumorale des produits cytotoxiques en diminuant la toxicité systémique du traitement. [55]

- La voie intraartérielle : elle consiste à administrer la chimiothérapie dans l'artère nourricière de la tumeur.
- La voie intrapéritonéale : c'est un moyen d'obtenir une forte concentration des substances cytotoxiques au contact des masses tumorales (les médicaments les plus souvent utilisés : cisplatine, fluorouracile et étoposide). [17]
- La voie intrathécale et/ou intraventriculaire : la diffusion absente ou médiocre de la majorité des médicaments antitumoraux à travers la barrière hématoencéphalique constitue un obstacle majeur à la prévention et au traitement des localisations méningées ou encéphaliques, d'hémopathies aiguës ou de cancers par voie systémique, conduisant à l'emploi de la voie intrarachidienne ou intraventriculaire. [17]

2.5. EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTITUMORAUX :

Les effets toxiques des médicaments restent un obstacle majeur à l'intensification des traitements. En effet, l'index thérapeutique ou différentiel de l'activité antitumorale sur les tissus cibles par rapport à la toxicité sur les tissus sains, reste relativement faible, à l'exception de quelques tumeurs. [5]

Les effets indésirables les plus prononcés sont :

➤ Effets hématologiques :

Les effets hématologiques sont les plus précoces et les plus fréquents. Leur mécanisme est la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation, alors que les cellules souches auto renouvelables sont épargnées. Ces effets peuvent donc le plus souvent être réversibles, non cumulatives et dose-dépendants ; sauf pour les nitroso-urées (carmustine, lomustine, fotémustine), la mitomycine C, le busulfan et le carboplatine qui présentent des toxicités cumulatives, retardées et durables. [5]

Toutes les cellules sont plus ou moins atteintes :

- Neutropénie : avec risque infectieux ;
- Thrombopénie : avec risque hémorragique ;
- Anémie : elle est inconstante ;
- Lymphopénie : provoque une immunosuppression. [32]

➤ Effets digestifs :

Les effets indésirables digestifs les plus fréquents sont les nausées et les vomissements, Ils prennent leur origine dans le système nerveux central par stimulation du centre du vomissement dans l'area postrema. [21]

les agents cytotoxiques peuvent induire aussi des diarrhées qui peuvent provenir d'une stimulation du péristaltisme (cisplatine), de la toxicité muqueuse directe des produits (fluorouracile, méthotrexate) ou d'une surinfection digestive due à l'utilisation conjointe d'antibiotiques à large spectre. Alors que d'autres produits ont un effet neurotoxique sur les plexus mésentériques et provoquent une constipation. [21]

➤ **Effets hépatiques :**

Résultent d'une augmentation aiguë et réversible des transaminases et peuvent induire une hépatite chronique voir une fibrose ou une cirrhose. [1]

➤ **Effets rénaux :**

La chimiothérapie anticancéreuse peut avoir des effets néphrotoxiques qui passent par deux mécanismes : un effet indirect, appelé néphropathie uratique, implique la lyse cellulaire massive due à l'efficacité de l'effet cytotoxique et un effet direct de la molécule ou de ses métabolites sur les cellules rénales. Dans ce dernier cas, des associations médicamenteuses apparemment bénignes doivent absolument être évitées (exemple de l'association de méthotrexate aux antiinflammatoire non stéroïdiens ou à l'aspirine). [13]

➤ **Effets cardiaques :**

Ces effets peuvent survenir en particulier lorsque des anthracyclines comme la doxorubicine ou l'épirubicine ont été administrées. Cet effet est lié à la dose totale de médicaments, c'est pourquoi le nombre maximal de cures est souvent limité. Cette toxicité nécessite une surveillance rapprochée par examen clinique et une évaluation de la fonction cardiaque par échographie ou scintigraphie cardiaque éventuellement associée à un électrocardiogramme. [58]

➤ **Effets neurologiques :**

Les signes d'atteinte neurologique due aux agents chimiothérapeutiques peuvent se manifester sur les systèmes nerveux périphérique et autonome ainsi que sur le système nerveux central. Ces effets se manifestent par des fourmillements (parfois spécifiquement lors de l'exposition au froid), voire des douleurs et/ou une diminution de la sensibilité, en particulier au niveau des mains et des pieds. Ces symptômes peuvent induire une gêne dans l'exécution des gestes fins et une sensation désagréable lors de la marche. Ils apparaissent le plus souvent après administration de plusieurs cures et régressent très généralement à l'arrêt de la chimiothérapie. [4] [21]

➤ **Effets cutanéomuqueux :**

• **Mucite :**

Les atteintes des muqueuses surtout buccopharyngées sont provoqués par l'élimination salivaires des concentration élevées de cytotoxiques (étoposide,alkylants) ,mais aussi lors de l'utilisation de doses très élevées d'antitumoral (méthotrexate,fluorouracile,cytarabine...).

Le mucite apparait souvent sous forme de stomatite surinfectée par une muqueuse buccale ou un herpès, une œsophagite, de la diarrhée compliquée parfois de douleur anorectale notamment quand un déficit immunitaire superpose aux agressions de la muqueuse par les cytotoxiques. [1]

• **Alopécie :**

La chute des cheveux également appelée « alopécie » est possible lors de l'administration de certaines chimiothérapies. Elle n'est pas systématique et dépend essentiellement du type de chimiothérapie mais également d'une susceptibilité individuelle. Elle peut être complète ou partielle. Quoiqu'il en soit, lorsque les cheveux tombent, la chute commence généralement dans les 10 à 15 jours suivant l'administration de la chimiothérapie et est maximale à partir du deuxième mois. Elle peut être associée à des douleurs au niveau du cuir chevelu. [4]

➤ **Autres effets :**

• **Réactions allergiques :**

Comme tout médicament, les médicaments de chimiothérapie peuvent être source d'allergie. (Gonflement de visage, ou des lèvres et de la langue, d'essoufflement, de fièvre, de réactions cutanées graves et de difficultés à respirer) [58]

• **Effets métaboliques :**

Une hyperuricémie peut survenir en cas de lyse tumorale importante et elle est aggravée par l'insuffisance rénale.

L'effet hypoglycémiant noté avec la mitoguzone est une conséquence de sa structure proche des biguanides. [1]

- **Fertilité et reprotoxicité :**

La production des gamètes peut fortement être affectée par les anticancéreux. Les agents alkylants sont les plus fréquemment responsables.

Chez l'homme, après la puberté, on peut observer une oligo-azoospermie, et chez la femme, la chimiothérapie est souvent responsable d'une aménorrhée. [21]

2.6. RÉSISTANCE AUX ANTITUMORAUX :

Dans son expression clinique, la chimiorésistance peut se définir comme la capacité des cellules cancéreuses à survivre à l'exposition d'agents cytotoxiques lorsqu'ils sont administrés à la dose maximale tolérable pour les tissus normaux. [23]

Les mécanismes de résistance aux anticancéreux sont multiples et impliquent des caractéristiques intrinsèques des tumeurs et des cellules cancéreuses ainsi que de facteurs constitutionnels du patient et indépendants du traitement (terrain génétique). [5]

- **Caractéristiques de la tumeur :**

Un anticancéreux peut ne pas être actif parce que les cellules tumorales se multiplient trop lentement, qu'elle est peu vascularisée (inaccessibilité des médicaments) ou que sa localisation rend la diffusion des médicaments difficile (barrière hématoencéphalique).

- **Caractéristiques génétiques du malade (terrain) :**

De nombreux anticancéreux doivent être métabolisés soit pour être rendus actifs (activation de prodrogues) soit pour être éliminés. Une réduction d'activité métabolique activatrice ou une augmentation du catabolisme (cyclophosphamide, bléomycine) peuvent conduire à une réduction d'activité des anticancéreux. [21]

On distingue 2 types de chimiorésistance :

- **Résistance pharmacocinétique :**

La première condition pour qu'un médicament soit efficace est qu'il atteigne ses cibles en quantité suffisante. Les caractères d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination vont donc conditionner son activité clinique.

Ces caractères dépendent de la voie, de la durée et des modalités de l'administration du médicament. [1]

➤ **Résistance pharmacodynamique :**

Les différents points d'impact de la résistance cellulaire aux cytotoxiques se trouvent au niveau du passage du médicament dans la cellule, de son métabolisme, des altérations éventuelles de sa cible et des phénomènes ultérieurs conduisant à la mort cellulaire. [1]

Plusieurs mécanismes sont évoqués :

- Diminution de l'accumulation du médicament :
 - pompes à efflux (multirésistance) ;
 - diminution d'activité des transporteurs.
- Insuffisance d'activation du médicament :
 - fréquent pour les analogues de substrats du métabolisme des nucléosides.
- Inactivation accélérée du médicament ;
- Multiplication de la cible ;
- Mise en place de voies métaboliques alternatives ;
- Réparation rapide des lésions ;
- Mutations visant à compenser l'effet du médicament. [31]

CHAPITRE III : COMPLEXES DU PLATINE

1. HISTORIQUE :

Les complexes du platine sont utilisés depuis presque 30 ans, dans le traitement de nombreux cancers. Le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine sont les trois composés majeurs commercialisés, ils appartiennent à la classe des agents alkylants et exercent leur cytotoxicité en formant des adduits sur l'ADN. [60]

Le diamminedichloroplatine a été synthétisé pour la première fois par PEYRONE, en 1845. Ce n'est qu'en 1965 que les propriétés cytotoxiques des complexes du platine furent mises en évidence au cours d'expérimentations électrochimiques sur des cultures bactériennes. Rosenberg Barnett a observé une inhibition de la croissance d'*Escherichia coli*, lorsque le milieu de culture contenait du chlorure d'ammonium et qu'il était soumis à un courant électrique établi entre deux électrodes de platine. Il montra que l'effet inhibiteur n'était pas dû au courant parcourant le milieu de culture mais à la formation d'un complexe entre le platine libéré par les électrodes et les molécules d'ammoniac et de chlorure du bain, c'est-à-dire par formation de dichlorodiamine-platine. [10]

Le cis-diamminedichloroplatine ou cisplatine, « CDDP », est le premier complexe du platine à avoir été utilisé ; il s'est révélé particulièrement actif en 1970 sur divers modèles tumoraux chez le rat et la souris.

Toutefois, il présentait de nombreux effets secondaires, principalement une toxicité rénale, une toxicité gastro-intestinale (diarrhées, vomissements, nausées), une ototoxicité et une toxicité neurologique, ce qui a stimulé le développement d'autres dérivés du platine avec une activité antitumorale supérieure, une meilleure tolérance ou une absence de résistance croisée, il s'agit tout d'abord du carboplatine puis de l'oxaliplatine. [36][60]

2. STRUCTURE CHIMIQUE

Le platine n'est pas utilisé en thérapeutique sous forme élémentaire mais sous la forme de complexes organométalliques. Il présente deux degrés d'oxydation II et IV, dans les médicaments utilisés, le platine est à l'état d'oxydation II et possède 4 ligands : deux ligands inertes azotés non échangeables et deux ligands labiles de nature anionique. En fonction de la nature de ces groupes labiles, on distingue 3 molécules différentes.

- Le cisplatine ou cis-diaminedichloroplatine «CDDP », comporte une structure simple dans laquelle les groupements labiles sont des ligands chloro.
- Le carboplatine ou cis-diamine [cyclobutane-1,1-dicarboxylato (2-)- O, O'] platine « CBDCA »
- L'oxaliplatine « L-OHP » ou [(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] [oxalato (2-)-O,O'] platine comporte des systèmes cycliques oxygénés : les groupes labiles sont des ligands carboxylato. [56]

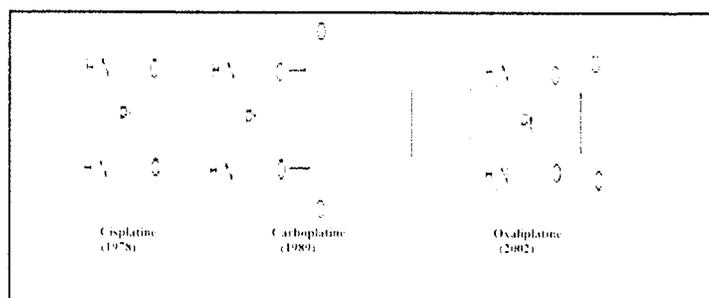


Figure 1 : Structure chimique du cisplatine, carboplatine et de l'oxaliplatine.

3. SYNTHÈSE CHIMIQUE DES COMPLEXES DU PLATINE :

Les méthodes utilisent l'ion tétrachloroplatinate $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ comme matière première.

3.1. Obtention de l'ion tétrachloroplatinate :

Le produit de départ est l'hexachloroplatinate (IV) dipotassique. La réduction en sel de platine (II) est réalisée en phase aqueuse au moyen de chlorhydrate d'hydrazine ou d'oxalate de potassium (Figure 2). [1]

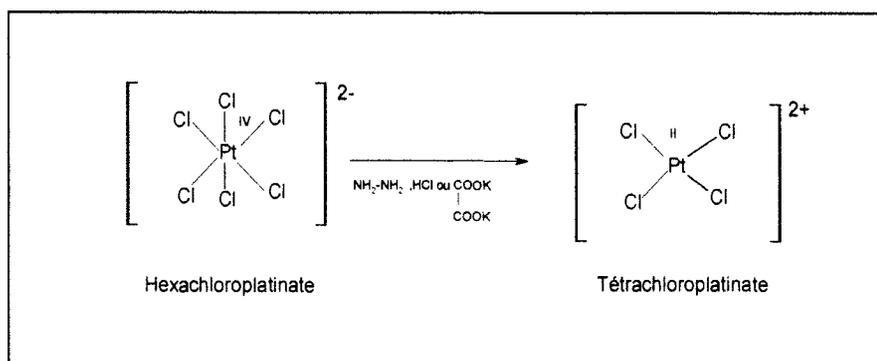


Figure 2 : Obtention du tétrachloroplatinate.

3.2. Préparation du cisplatine :

Initialement, le cisplatine a été synthétisé par ammoniolyse du tétrachloroplatinate de potassium selon deux modalités :

- Soit par chauffage au reflux en présence d'une solution aqueuse d'acétate d'ammonium et de chlorure de potassium ;
- Soit par traitement par une solution ammoniacale de chlorure d'ammonium, pendant 24 à 48h.

Les rendements moyens obtenus (60 à 65%), ces procédés présentaient de nombreux inconvénients et en particulier la formation de produits secondaires, dont le sel de Magnus : $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4][\text{PtCl}_4]$. [1]

La méthode la plus efficace est celle de DHARA (1970) qui permet d'obtenir le cisplatine avec un rendement supérieur à 95%, en réduisant la quantité des produits indésirables.

Ce procédé comporte trois étapes (Figure 2) :

- Transformation du tétrachloroplatinate de potassium en dérivé tetra-iodé (2) par l'iodure de potassium ;
- Ammoniolysé en cis-diamminediiodoplatine (3) ;
- Dans un troisième temps, l'action du nitrate d'argent en solution aqueuse permet d'accéder au diaquo-complexe (4), qui est additionné de chlorure de potassium ou d'acide chlorhydrique en léger excès pour donner le cisplatine. [1]

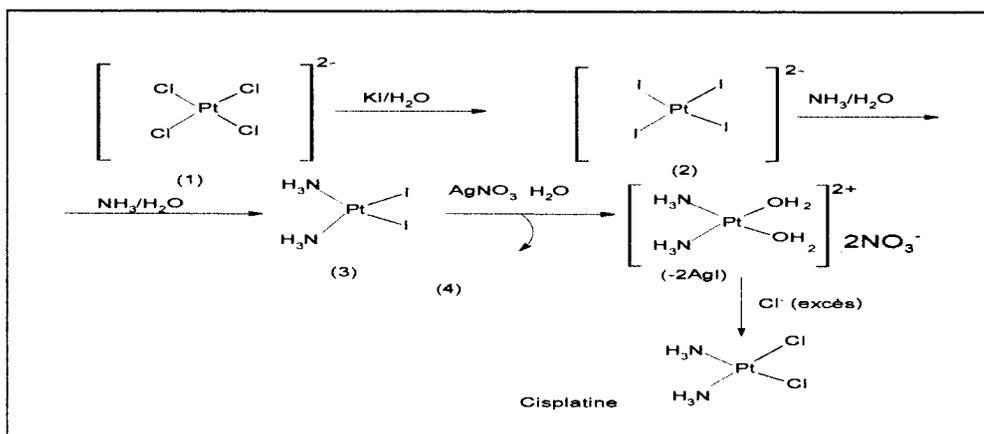


Figure 3 : Préparation du cisplatine.

3.3. Préparation du carboplatine :

Trois principales méthodes sont utilisables :

➤ Méthode 1 :

Le procédé de DHARA décrit précédemment est transposable en modifiant simplement la nature de l'anion utilisé au cours de la dernière étape :

Le 1,1-cyclobutanedicarboxylate de potassium est condensé sur 4, en milieu aqueux potassique.

➤ Méthode 2 :

À partir du cisplatine, il est possible de faire réagir ce même sel dipotassique dans le diméthylformamide (DMF).

➤ **Méthode 3 :**

Une voie différente passe par le complexe sulfaté (5), qui réagit en milieu aqueux avec le cyclobutandicarboxylate de baryum, hydrosoluble : la formation du carboplatine s'effectue avec précipitation de sulfate de baryum, éliminé par filtration. (Figure 4) [24]

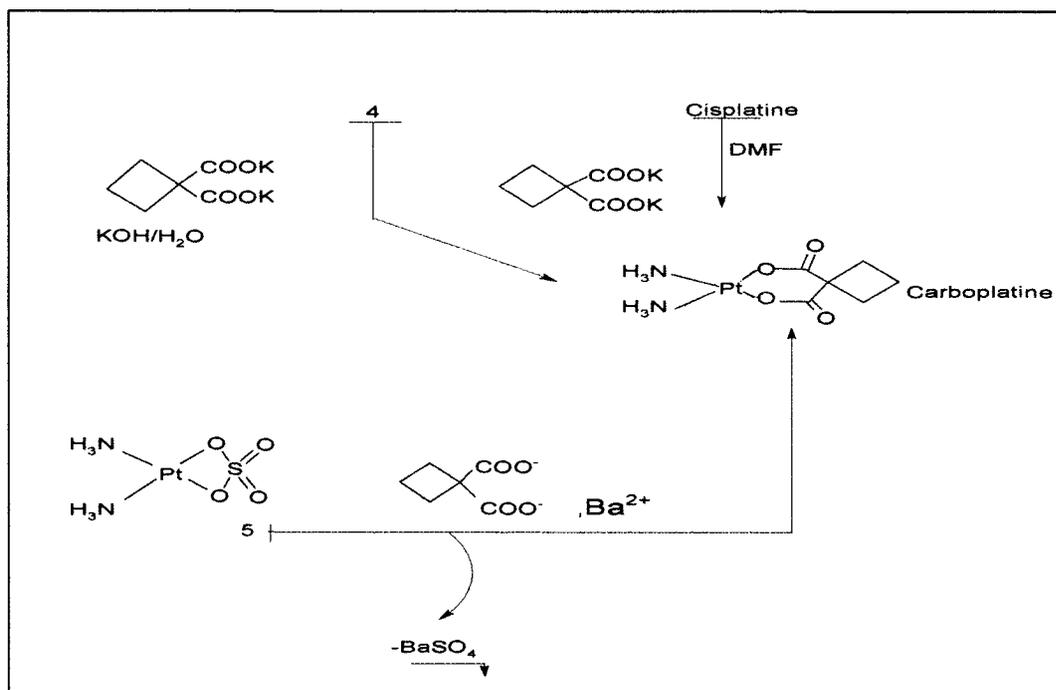


Figure 4 : Préparation chimique du carboplatine.

III.3.4. Préparation de l'oxaliplatine :

La méthode, résumée dans la figure (5) présente la particularité d'introduire le ligand trans-1,2-diaminocyclohexane (trans-DACH) directement sur le tétrachloroplatinate.

La principale difficulté réside dans la très grande oxydabilité des intermédiaires 6 et 8, à l'origine de la formation de complexes du platine. [1]

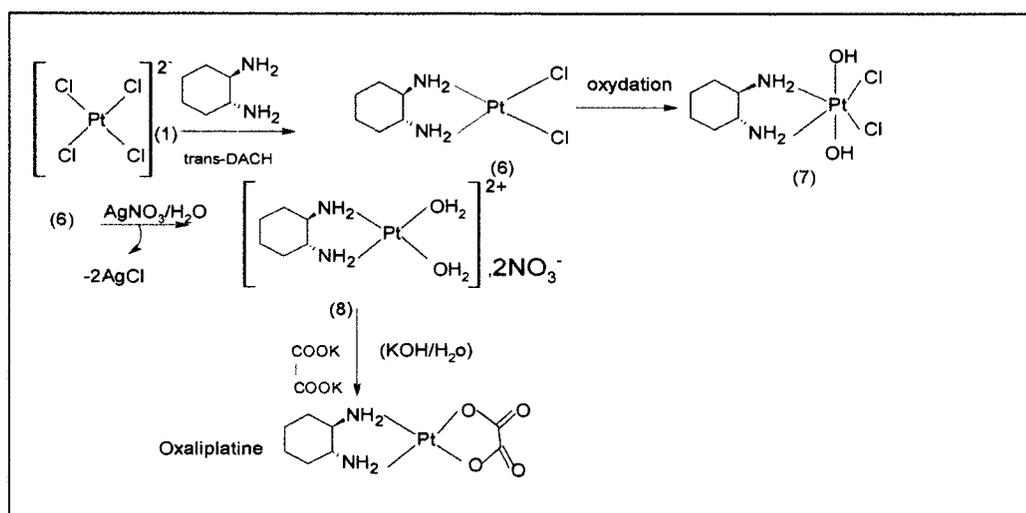


Figure 5 : Synthèse chimique de l'oxaliplatine.

4. CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES COMPLEXES DU PLATINE :

Le cisplatine se présente sous la forme d'une poudre cristalline colorée (jaune vif), contrairement aux dérivés oxygénés (carboplatine, oxaliplatine) qui sont des poudres blanches ou incolores. [1]

Quelques caractères physicochimiques de ces complexes sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractères physicochimiques des complexes du platine. [1]

Composé	Cisplatine	Carboplatine	Oxaliplatine
Caractères			
Formule brute	$H_6Cl_2N_2$	$C_6H_{12}N_2O_4Pt$	$C_8H_{14}N_2O_4Pt$
(M_r)	(300,0)	(371,3)	(397,3)
F°c	Non mesurables	≈ 240	Non mesurable
[α]²⁰_D	-	-	+74,5° à +78,0°
Solubilité (mg/ml)			
Eau	2,35	14,5 (20°C)	7,9 (25°C)
DMF	20	<0,4	-
DMSO	350	Assez soluble	Assez soluble
Alcool, acétone	0	<0,4	0

5. ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPLEXES DU PLATINE :

5.1. PHARMACOCINÉTIQUE :

- **Absorption :**

Administrés par voie orale ; les complexes du platine sont faiblement absorbés ce qui explique l'usage des voies : intraveineuse ; intra artérielle ou intra péritonéale pour l'administration de ces médicaments.

- **Distribution :**

Pour le cisplatine et l'oxaliplatine : une forte liaison aux protéines plasmatiques 90%, pour le carboplatine : la liaison est faible (20%). [18]

La fixation protéique concerne principalement l'albumine sérique, ainsi il est possible de distinguer le platine libre responsable de l'activité pharmacologique du platine lié.

La distribution tissulaire est sensiblement identique pour tous les complexes : le platine est retrouvé dans le rein ; le foie ; la prostate et la vessie.

- **Métabolisme :**

Les complexes du platine ne sont pas métabolisés par le foie mais subissent des biotransformations par interaction avec de nombreux nucléophiles comme les chlorures, les composés soufrés et azotés (méthionine, cystéine, glutathion).

Les processus intracellulaires contribuent à l'activité cytotoxique ou au contraire à la détoxification.

- **Élimination :**

Elle s'effectue principalement par voie rénale. [18]

5.2. MODE D'ACTION :

Les complexes du platine fonctionnent comme des alkylants. Ils se lient à l'ADN, à l'ARN et aux protéines et se comportent comme des agents bifonctionnels.

En milieu aqueux, la dissociation de la molécule se traduit par la libération de deux atomes de chlore. Les deux valences libres se fixent alors sur les sites actifs des molécules d'ADN. Les complexes du platine se fixent essentiellement par leurs atomes de chlore sur l'azote 7 des guanines (N7G). Ils forment alors des ponts intra- ou inter-brins (pontages) entre les deux chaînes de l'ADN. [64]

5.3. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS :

Les principales indications et contre indications des médicaments complexes du platine sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Indication et contre indication des complexes du platine. [22][23]

Médicament	Indications	Contre-indications
Cisplatine : Injectable : 10mg, 25mg, 50mg (lyophilisat ou liquide prêt à l'emploi) ; Conservation à l'abri de la lumière.	Cancers du testicule, de l'ovaire, du col de l'utérus, de l'endomètre, de la vessie, de la sphère ORL, de l'œsophage, de l'estomac, et le cancer bronchique.	- Allergie reconnue au cisplatine ou aux produits contenant du platine. - Grossesse/ Allaitement
Carboplatine : Injectable :50mg, 150mg, 450mg, 600mg (solution prête à l'emploi).	Cancers de l'ovaire, bronchique à petite cellules, des voies aéro-digestives supérieures.	-Grossesse et Allaitement.
Oxaliplatine : Injectable : 50mg, 100mg (lyophilisat ou liquide prêt à l'emploi).	- Cancer colo-rectal métastatique en association avec le 5- fluorouracil ; - Cancer colo-rectal en traitement adjuvant.	- Antécédent d'hypersensibilité ; - Femme qui allaite ; - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30ml : min).

5.4. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Communes à tous les cytotoxiques :

- **Anticoagulants oraux** : En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

- **Pour l'oxaliplatine** : In vitro, aucun déplacement significatif de la fixation aux protéines plasmatiques n'a été observé avec les produits suivants :

érythromycine, salicylés, granisétron, paclitaxel, valproate de sodium. [23][37]

5.5. TOXICITE-EFFETS INDÉSIRABLES :

Les complexes du platine ont plusieurs effets indésirables :

- Le risque d'insuffisance rénale, particulièrement importante avec le cisplatine. Avec ce médicament, ce sont les cellules des tubules rénaux (tubulopathie) qui sont les plus touchées. Cette toxicité est contrôlée, en pratique avec une hyperhydratation permettant de maintenir une diurèse importante avec, éventuellement, adjonction de chlorure de sodium ;
- Une myélotoxicité avec thrombopénie, leucopénie, anémie, plus importante avec le carboplatine qu'avec le cisplatine ;
- Des troubles neurosensoriels : ototoxicité, bourdonnements d'oreilles, diminution de l'acuité auditive ;
- Neuropathies périphériques sont fréquentes avec l'oxaliplatine ;
- Des troubles digestifs, vomissements, nausées lors de leur administration ;
- Une baisse des taux plasmatiques de magnésium, de calcium et de potassium. [64]

Tableau 3 : Toxicité des complexes du platine. [64]

Toxicité	cisplatine	Carboplatine	Oxaliplatine
Myélotoxicité	+++	+++	
Néphrotoxicité	++++		
Neurotoxicité	+++		++++
Ototoxicité	+++		
Nausées, vomissement	++++	++	++

5.6. MÉCANISME DE RÉSISTANCE :

Le problème majeur lors de la mise en œuvre d'une chimiothérapie par les complexes du platine, la résistance pour les cellules cancéreuses qui est multifactorielle. Les mécanismes incluent notamment une modification des concentrations intracellulaires du platine, une augmentation des taux de glutathion ou de métallothioneines. Enfin la réparation des lésions induites sur l'ADN est un des facteurs les plus importants de résistance à ces composés. La contribution des enzymes impliqués dans la réparation d'excision de base et des mésappariements est maintenant bien établie, et explique la différence de spectre d'action du cisplatine et de l'oxaliplatine. [23]

CHAPITRE IV : LÉGISLATION ET GESTION DES ANTITUMORAUX

1. LÉGISLATION DES ANTITUMORAUX :

Il est à mentionné que peut de textes législatifs, rapportent sur la gestion des médicaments antitumoraux en milieu hospitalier au niveau national, suite à leur classification législative, comme étant des produits toxiques appartenant à liste I, et donc ils suivent la réglementation des médicaments contenant des substances vénéneuses.

Les mêmes procédures de gestion de ces médicaments, sont prises à l'échelle internationale en ce qui concerne leur gestion.

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 considéré pour la première fois comme un problème de sécurité. En 1986, l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration), suite à la publication de donnés sur les risques d'exposition professionnelle, a publié des directives concernant la manipulation de cytotoxiques et autre produits dangereux pour le personnel soignant. Par la suite des rapports concernant la sécurité de manipulation des médicaments dangereux ont été également publié par d'autres organisations américaines, notamment le NIOSH (National Institutin for Occupational Safety and Health) et le NIH (National Institut of Health). [2]

D'autres pays développés, comme la Norvège en 1980 (via la direction de l'inspection du travail), le Canada (canadian society of hospital pharmacist en 1981), la suède (en 1987 national social welfare board departement of drugs), l'Angleterre, l'Italie ou encore l'Espagne, ont établis des règles de manipulation pour les pharmaciens et le personnel soignants . Celles-ci sont mêmes devenus obligatoires dans certains cas afin de minimiser encore les risques.

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. [2]

Ensuite dans les années 1990-2007, une série de textes relatives à la manipulation des médicaments dangereux en milieu hospitalier ont été publiés, parmi ceux-ci :

- Circulaire du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses ;
- Circulaire du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés : «... Une pharmacie assurant la fourniture et une préparation centralisée des médicaments anticancéreux ...» ;
- Décret du 1 février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ;
- Circulaire du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets anticancéreux ;
- Bonnes Pratiques de Préparations parues en 27/11/2007 : Lignes directrices particulières pour les préparations de médicaments contenant des produits à risque ou dangereux pour le personnel et l'environnement. [2]

2. GESTION DES MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX 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 :

- D'avoir toujours un stock minimum de médicaments et de matériel médical à disposition pour éviter les ruptures ;
- De connaître l'endroit où vous pouvez trouver chaque item, un rangement ordonné est important pour ceci ;

- De connaître à tout moment la quantité dont nous disposons en stock ;
- De préparer 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 ;
- De contrôler le stock : si il n'y a pas de vol, de pertes, d'erreurs ou un manque ;
- D'éviter les pertes et les périmés ;
- De préparer un conditionnement correct lors de la délivrance au patient capable de protéger et de faciliter la bonne administration du médicament. [29]

2.1. APPROVISIONNEMENT DE LA PHARMACIE EN MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX :

L'approvisionnement c'est le processus permettant l'acquisition des produits. Cette acquisition est faite en achetant des médicaments à un fournisseur. C'est au cours de ce cycle que se prennent toutes les décisions concernant la gamme de produits à acheter, les quantités, les prix et la qualité des médicaments et du conditionnement. Etant donné l'impact du processus d'acquisition sur ces facteurs, il est essentiel que les activités d'approvisionnement soient réalisées par un personnel formé, utilisant des procédures rigoureuses et efficaces. [7]

Ce système comprend de nombreuses étapes:

- L'estimation des besoins;
- La sélection des fournisseurs;
- La sélection des méthodes et des conditions d'achat;
- La réception des commandes;
- La gestion des stocks.

Un bon approvisionnement en produits pharmaceutiques doit permettre de :

- Garantir la qualité des produits fournis;
- Assurer la livraison des articles dans les temps impartis (ceci afin d'éviter les ruptures de stock et leurs conséquences);
- Diminuer les coûts d'achat. [33]

Le système d'approvisionnement en produits pharmaceutiques est à la base de toute gestion pharmaceutique comme l'indique la figure 6 :

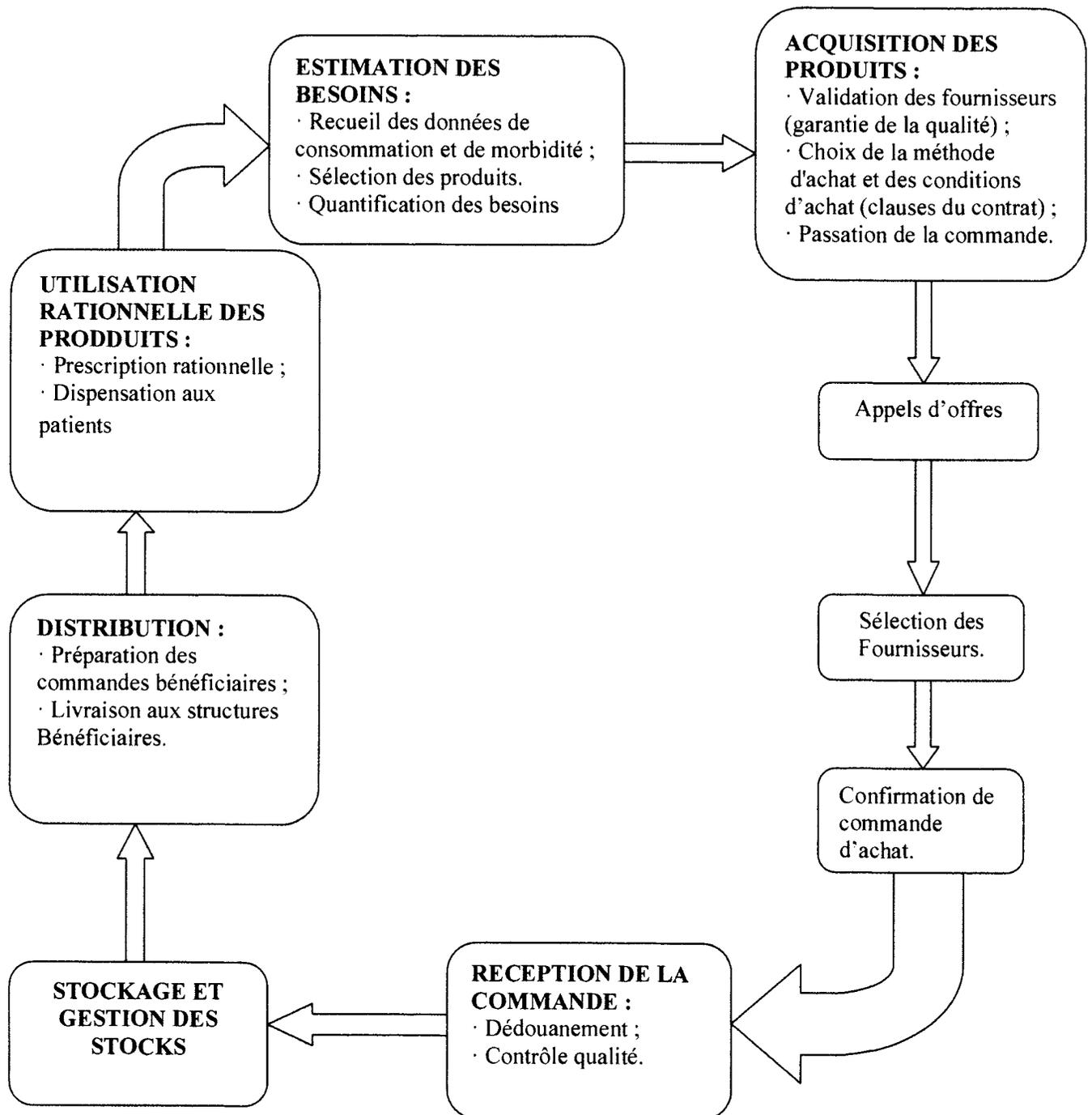


Figure 6 : Schéma des systèmes d'approvisionnement pharmaceutiques. [33]

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 du 20 juillet 2008 relative à la protection et à la promotion de la santé. [28][35]

Les médicaments antitumoraux complexes du platine sont enregistrés à la 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° 004 MSP/MIN du 29 Septembre 1996 relative aux conditions d'élaboration et de mise en place de nomenclatures des produits pharmaceutiques dans les services et les 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'élaboration des besoins et la détermination précise des commandes à effectuer.

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 service 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 nomenclature doit comprendre :

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

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 AOUT 1996)

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 exceptionnelle 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).

Afin de répondre aux besoins de son service en médicaments antitumoraux, le chef de service peut établir une demande d'introduction d'un médicament antitumoral 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. [35]

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 médicaments anticancéreux et donc assurer à chaque structure de santé médicale un approvisionnement approprié ; en évitant l'absence, l'inadéquation ou l'insuffisance de produit nécessaire à la prise en charge thérapeutique du patient (par exemple, une rupture ou une inadéquation des stocks en lien avec une mésestimation des besoins), ou le gaspillage de produits inutilisés ou inutilisables (par exemple, les surstocks, les médicaments périmés). [7][28]

Pour assurer un bon système d'approvisionnement pour chaque service, une série des mesures réglementaires 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 des produits pharmaceutiques, en déterminant la consommation prévisionnelle en médicaments par service.

Différents outils de quantification des besoins en médicaments en général et des antitumoraux 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 calculée régulièrement grâce aux fiches de stock. Ces outils, permettent au gérant de la pharmacie de comptabiliser par mois ou par période les sorties de chaque médicament.

La CMM sera inscrite sur la fiche de stock de chacun des médicaments. [9]

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

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. [9]

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

Avec **PC** = Périodicité des Commandes ;

DL = Délais de Livraison.

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 les produits en cas de rupture de stock. Il est calculé selon la formule suivante:

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

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 :

$$\text{SMi} = \text{DL} \times \text{CMM} + \text{SS}$$

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 :

$$S_{Max} = S_r + S_s$$

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. [25]

7) Quantité à commander (Qc) :

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

$$Q_c = S_s + S_r - \text{Stock restant}$$

Donc : si stock restant = Stock de sécurité : lancer la commande. [9]

2.1.3. Commande :

La commande des médicaments du tableau A s'effectue librement auprès des différents fournisseurs publics et privés.

Le responsable de la pharmacie doit établir un bon de commande mensuel.

Ce bon de commande est signé conjointement par le responsable de la pharmacie et le directeur de l'établissement.

C'est le responsable de la pharmacie ou la personne dûment mandatée qui est chargée de déposer le bon de commande auprès du fournisseur choisi en respect de la réglementation des marchés publics. En effet, toute commande doit s'inscrire dans le cadre d'un marché conclu en respect de la réglementation des marchés publics.

Le fournisseur devra apposer son visa sur le double du bon de commande.

(Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé).

2.1.4. Réception :

Bien qu'il s'agit d'un évènement fréquent voire quotidien, la réception d'une commande de produits destinés à la pharmacie ne doit jamais être considérée comme un évènement banal. Il faut lui accorder une grande attention et exécuter méthodiquement les tâches qui s'y rapportent, car la majeure partie de l'activité de l'hôpital repose sur un approvisionnement correct, pérenne et de qualité. [28]

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.

Le délai de la vérification de la conformité doit être précisé et doit constituer une clause contractuelle dans les marchés établis avec les fournisseurs. A cet effet, les bons de livraison établis par les fournisseurs sont provisoires et ne deviendront définitifs que si la conformité est dûment constatée.

Lorsque la livraison est conforme, la mention « service fait » est signifiée par le responsable de la pharmacie sur la facture, en apposant sa signature accompagnée de la date et du numéro d'enregistrement. Cette facture est adressée au responsable du service économique de l'établissement pour sa prise en charge et son ordonnancement.

Le responsable du service économique et le responsable de la pharmacie établissent une situation hebdomadaire des états de paiements des factures réceptionnées, pour la transmettre aussitôt au directeur d'établissement.

Dans le cas d'erreur ou de non-conformité des produits commandés, le responsable de la pharmacie doit faire immédiatement rapport détaillé au responsable des services économiques, qui doit saisir le fournisseur dans les 24 heures. Un registre adhoc, côté et paraphé, doit consigner les constats de non-conformité établis par le responsable de la pharmacie et les factures litigieuses avec numéro, date et montant du paiement.

Le service économique ne procède pas à la transmission de la facture, objet de la commande non-conforme, que lorsque tous les litiges et les anomalies, donc toutes les réserves liées à la non-conformité, auront été levés par le fournisseur. [47]

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]

Le personnel chargé du stockage doit tenir compte des registres côtés et paraphés par le directeur de l'établissement servant aux inventaires permanents ; il doit en outre renseigner quotidiennement la fiche de stock dont le modèle est joint en annexe. Cette fiche est tenue à jour en y transcrivant tous les mouvements. (Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé).

2.1.6. Contrôle de stock :

Le pharmacien est responsable de la comptabilité matière des stocks de la pharmacie dès la signature du bon de commande auprès des fournisseurs.

Il prend toutes dispositions qui s'imposent pour assurer la sécurité de la pharmacie.

En rapport avec le directeur des affaires économiques, il demande la réalisation de travaux qui assurent la sécurité préventive de la pharmacie.

Il veille en rapport avec le directeur des affaires économiques à ce que les conditions essentielles de stockage, d'aération et de lutte contre les incendies soient réunies. (Circulaire N°06 du 30 septembre 1992. Rappel des responsabilités en matière de gestion des produits pharmaceutiques en milieu hospitalier).

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. [47]

Chaque produit en stock doit avoir une fiche de stock, conservée sur l'étagère à ses côtés. Elle est utilisée pour retracer les mouvements du produit, par exemple la date d'entrée ou sortie du produit, la date de péremption, c'est la première source d'enregistrement qui révèle les vrais mouvements. (Voir modèle en annexe). [24]

➤ **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 unitaire 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. L'utilisation de l'outil informatique doit permettre de tirer à tout moment l'état du stock physique et valorisé. (Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé).

➤ **Inventaire :**

L'inventaire physique est l'opération consistant à compter manuellement le nombre de produits de chaque type présents dans la pharmacie à un moment donné. Il permet de vérifier que les stocks enregistrés sur les fiches de consommations correspondent bien aux quantités de produits réellement disponibles.

Les résultats de l'inventaire sont consignés dans la fiche d'inventaire qui aide le prestataire à constater et justifier les écarts éventuels. [24]

Selon la circulaire N° 06 du 30 septembre 1992, l'inventaire doit être effectué au moins deux fois par an, sous la responsabilité du pharmacien chef.

➤ **Enregistrement :**

Les mouvements des produits pharmaceutiques au niveau de la pharmacie doivent être enregistrés quotidiennement, pour faciliter cette tâche l'EPIPHARM a été mis en place.

L'EPIPHARM est un logiciel de gestion pharmaceutique qui porte toutes les données pour chaque produit depuis sa réception (quantité, DCI, forme, dosage, code EPIPHARM, prix...) jusqu'à sa consommation afin d'éviter toute rupture inattendu du stock ou toute perte, mais il pose le problème de traçabilité des opérations par la suppression de l'historique et les nombreux bogues.[63]

En aucun cas l'outil informatique ne peut annuler l'enregistrement classique.

2.2. DISPENSATION ET DESTRUCTION DES ANTITUMORAUX :

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 :

- L'identification de l'établissement et de l'unité de soins ;
- L'identification du prescripteur définie à l'article 2 avec l'intitulé précis de sa fonction;
- L'identification précise du malade : le nom, le prénom, le sexe, l'âge, le cas échéant, la taille et le poids ;

- L'identification du ou des médicaments (s), la dénomination et, s'il s'agit d'une préparation magistrale, la forme détaillée, 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.

➤ **Dispensation / Distribution:**

Dans le domaine de la pharmacie ; il est plus juste de parler de dispensation que de distribution. La principale mission liée à l'exercice de la pharmacie est la dispensation des médicaments qui reste un acte pharmaceutique essentiel.

En Algérie, le terme de dispensation est défini par l'article 6 de l'arrête N°069 MSP/MIN DU 16 juillet 1996.

La dispensation des médicaments est l'acte pharmaceutique 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.

La dispensation des médicaments se fait sous l'entière responsabilité du pharmacien ou sous leur responsabilité par des internes en pharmacie et des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire ayant reçu délégation du pharmacien dont ils relèvent; des préparateurs en pharmacie sous le contrôle effectif des pharmaciens.

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

Le système de dispensation commence par l'établissement d'un bon de commande signé par le chef de service ou les médecins autorisés, l'analyse et le traitement de ces bons par le responsable de la pharmacie de l'établissement.

Ce système ne peut être qualifié de dispensation puisque le pharmacien n'a pas accès aux prescriptions et ne peut effectuer la validation pharmaceutique de l'ordonnance.

Seuls les praticiens chefs de service et les médecins autorisés dont les spécimens de signature sont dûment déposés auprès de la pharmacie principale de l'établissement, sont habilités à signer les bons de commande hebdomadaire.

Le bon de commande doit préciser, outre la quantité demandée, le stock restant au niveau du service. Il doit être établi en double exemplaire, un exemplaire est conservé à la pharmacie pour être comptabilisé et l'autre retournera au service accompagné du bulletin de livraison délivré par la pharmacie à l'aide du logiciel. [35]

2.2.2. Transport des antitumoraux entre la pharmacie et les services de soins :

Tout médicament doit être conditionné, conservé et transporté de façon à prévenir toute contamination du personnel ou de l'environnement.

Tout transport de médicament antitumoral entre la pharmacie et les unités de soins, doit se faire dans des conditions particulières de température et d'humidité

2.2.3. Destruction:

Le décret exécutif N°03-478 du 9 décembre 2003 définissant les modalités de gestion des déchets d'activités de soins dans son article 10 classe les médicaments périmés parmi les déchets toxiques, devant être collectés dans des sachets plastiques de couleur rouge à usage unique, résistants et solides, et ne dégageant pas de chlore lors de l'incinération. [45]

Nous devons également signaler l'absence de la réglementation concernant la destruction des agents cytotoxiques, dans notre pays ; nous nous référons souvent à la réglementation française et internationale disponible.

Les déchets de cytotoxiques doivent être considérés comme déchets hautement dangereux et ne doivent jamais être mis en décharge, ni brûlés dans des incinérateurs à basse ou moyenne température, ni évacués dans les égouts.

Les cytotoxiques non utilisés doivent être retournés au fournisseur, et les déchets doivent être déposés dans des récipients hermétiques et étanches. Ils doivent être incinérés à haute température (plus de 1200° C). [6]

PARTIE PRATIQUE

PARTIE PRATIQUE

1- OBJECTIF :

Notre étude a pour objectif la présentation des données relatives à la gestion des médicaments antitumoraux, en particulier les complexes du platine, au sein de la pharmacie principale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte Contre le Cancer "EHS-LCC" Zabana de Blida et de les interpréter afin de révéler la situation réelle et comprendre les différents problèmes liés à cette gestion, et de proposer encore quelques solutions.

Pour cela, nous avons analysé les données relatives aux mouvements des antitumoraux complexe du platine au sein de l'EHS-LCC durant une période de trois années allant du janvier 2013 à décembre 2015.

Cette étude a porté sur les médicaments suivants :

- Carboplatine injectable à 50 mg/5 ml.
- Carboplatine injectable à 150 mg/15 ml.
- Carboplatine injectable à 450 mg/45 ml.
- Cisplatine injectable à 25 mg/25 ml.
- Cisplatine injectable à 50 mg/50 ml.
- Oxaliplatine injectable à 50 mg.
- Oxaliplatine injectable à 100 mg.

Nous avons étudié les mouvements des molécules citées ci-dessus entre la PCH et la pharmacie principale d'une part, et entre cette dernière et les différents services utilisateurs d'autre part. Ces services sont :

- Service d'Oncologie ;
- Service d'Hématologie ;
- Service de Radiothérapie ;

Cette partie pratique est divisée en trois parties principales :

La première partie s'intéresse à la présentation puis à la comparaison des prévisions, des entrées et des sorties annuelles des médicaments complexes du platine.

PARTIE PRATIQUE

La deuxième partie porte sur les consommations mensuelles de chaque molécule au cours des douze mois de l'année 2015.

La troisième partie présente la consommation détaillée des médicaments antitumoraux complexes du platine par le service d'Oncologie.

2- MATERIELS ET MÉTHODES :

➤ MATERIELS :

Nous avons utilisé comme source de données différents supports disponibles au niveau de la pharmacie représentés par :

- Les fiches de stock des complexes du platine de l'année 2013, 2014, 2015 ;
- Registre de main courante ;
- Le logiciel informatique de gestion des produits pharmaceutiques en milieu hospitalier EPIPHARM.

Cependant nous avons été limitées dans notre étude pratique par :

- Le mauvais archivage ou la non disponibilité de certains données notamment celles concernant les prévisions de certaines années ;
- L'Absence de réponse de certains services aux courriers relatifs aux prévisions des médicaments complexes du platine ;
- Problème de traçabilité des opérations par la suppression de l'historique du logiciel de gestion des produits pharmaceutiques EPIPHARM.

➤ MÉTHODES :

Nous avons adopté une étude rétrospective afin d'évaluer la situation réelle de la gestion des médicaments anticancéreux complexes du platine, allant du Janvier 2013 à Décembre 2015.

Toutes les données ont été transposées sur des tableaux Excel et ont été représentées par des graphes réalisés par l'Excel.

Les graphes ont été établis sous forme de diagrammes en colonne.

Les chiffres de consommation des médicaments complexe du platine pour chaque service et la consommation totale sont exprimés en unité thérapeutique : ampoule.

PARTIE PRATIQUE

3-ANALYSE DES DONNEES :

3-1 –PREMIERE PARTIE: Présentation des prévisions, entrées et sorties :

La récolte des données présentées dans cette partie s'est faite au niveau de la pharmacie principale de l'EHS-LCC Zabana de Blida.

Elle a concerné :

- Les prévisions des années 2014 et 2015.
- Les entrées des années 2013, 2014 et 2015.
- Les sorties des années 2013, 2014 et 2015.

Les sorties relatives à chaque service durant ces trois années ont été ensuite présentées.

- ❖ Au cours de notre récolte des données, nous n'avons pas pu retrouver les données relatives aux prévisions de l'année 2013.

Nous avons donc présenté uniquement les données relatives aux prévisions de l'année 2014 et celle de l'année 2015.

PARTIE PRATIQUE

3-1-1- Prévisions, entrées et sorties des médicaments complexes du platine :

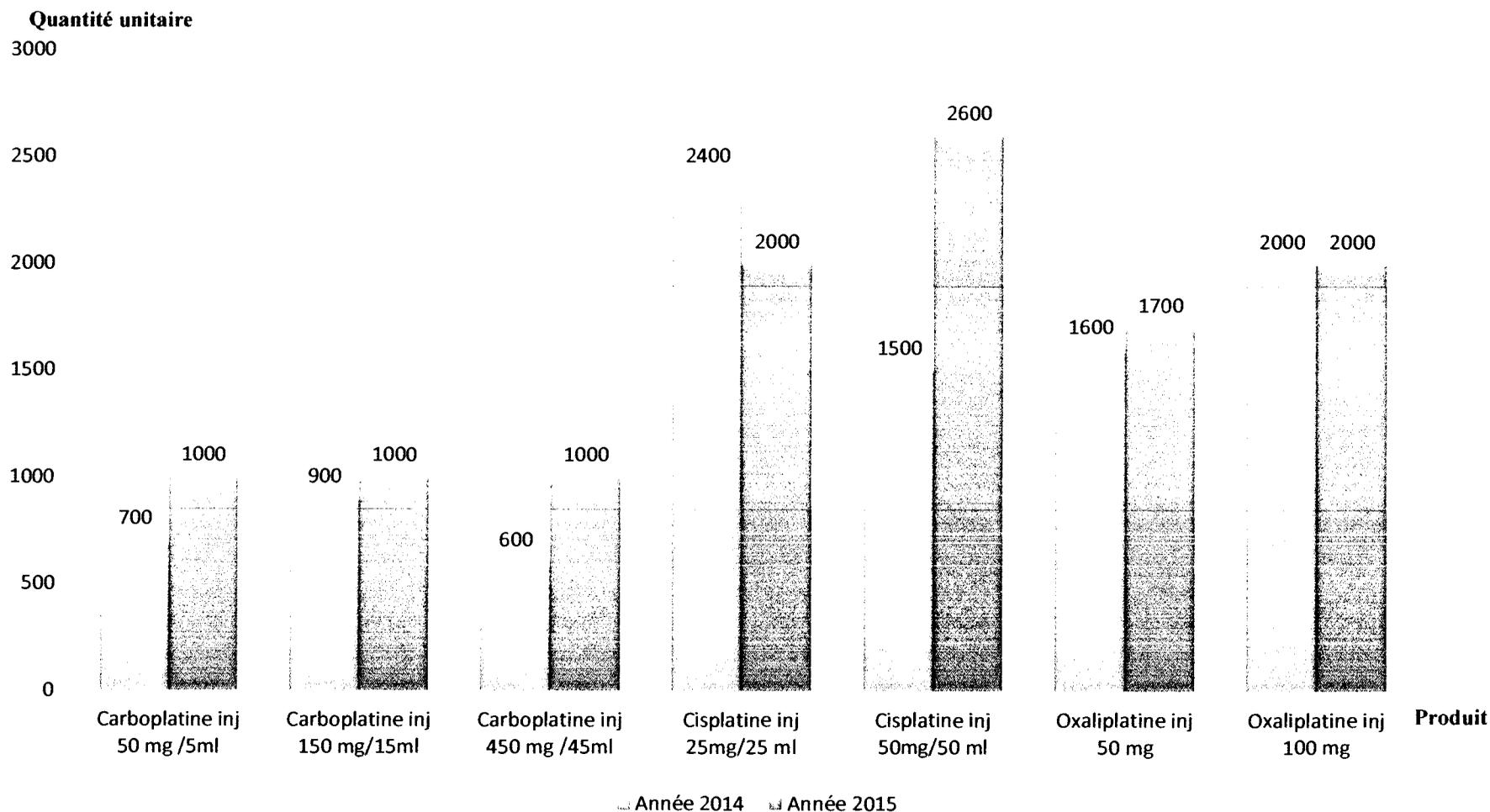
3-1-1-1- Présentation des données :

Tableau 4 : Prévisions, entrées et sorties des médicaments complexes du platine en 2013, 2014 et 2015.

Produit	Unité	Prévisions			Entrées			Sorties		
		2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Caboplatine inj 50 mg/5 ml	Ampoule	/	700	1000	800	600	487	630	770	487
Carboplatine inj 150 mg/15 ml	Ampoule	/	900	1000	918	973	830	856	1035	830
Carboplatine inj 450 mg/45 ml	Ampoule	/	600	1000	1000	750	727	921	835	227
Cisplatine inj 25 mg/25 ml	Ampoule	/	2400	2000	3150	2100	3898	1937	3213	3826
Cisplatine inj 50 mg/ 50 ml	Ampoule	/	1500	2600	962	1508	2210	2166	1471	1990
Oxaliplatine inj 50 mg	Ampoule	/	1600	1700	1556	1874	1220	1556	1737	1087
Oxaliplatine inj 100 mg	Ampoule	/	2000	2000	1356	2123	1015	1356	2123	1194

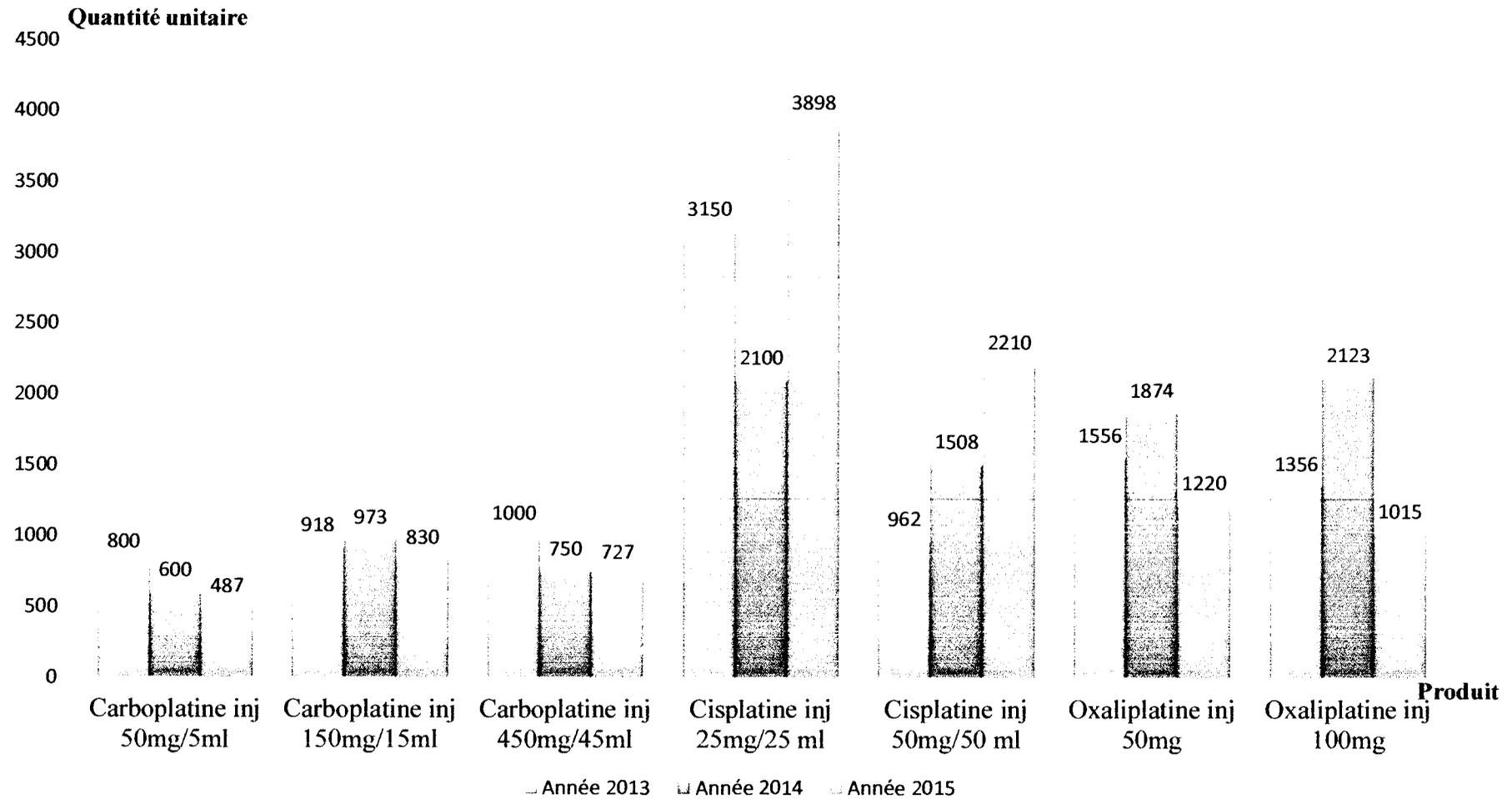
PARTIE PRATIQUE

Figure7: Présentation des prévisions des médicaments complexes du platine en 2014 et 2015.



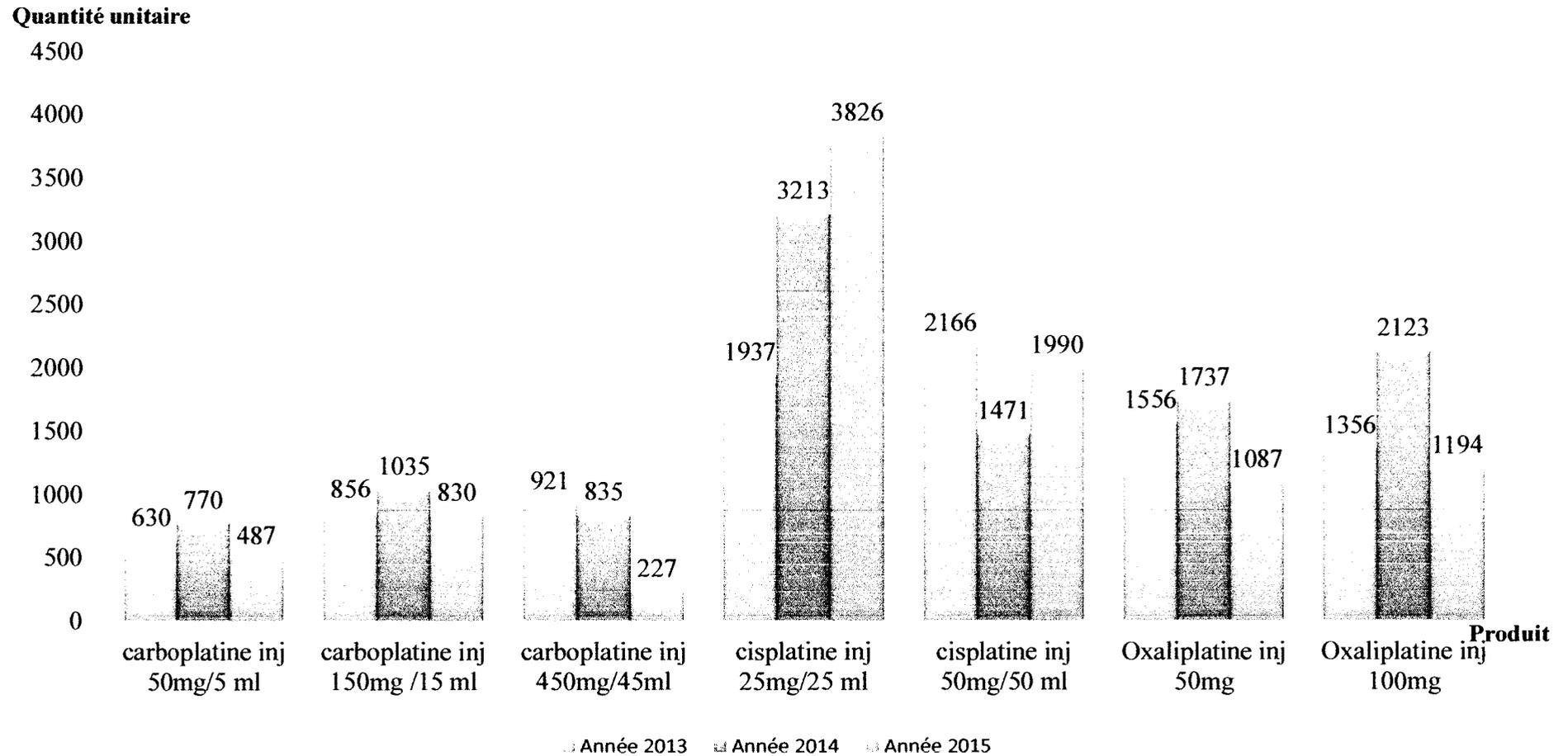
PARTIE PRATIQUE

Figure 8 : Présentation des entrées des médicaments complexes du platine en 2013, 2014 et 2015.



PARTIE PRATIQUE

Figure 9 : Présentation des sorties des médicaments complexes du platine en 2013, 2014 et 2015.



PARTIE PRATIQUE

Figure 10 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du carboplatine 50 mg/5 ml par année.

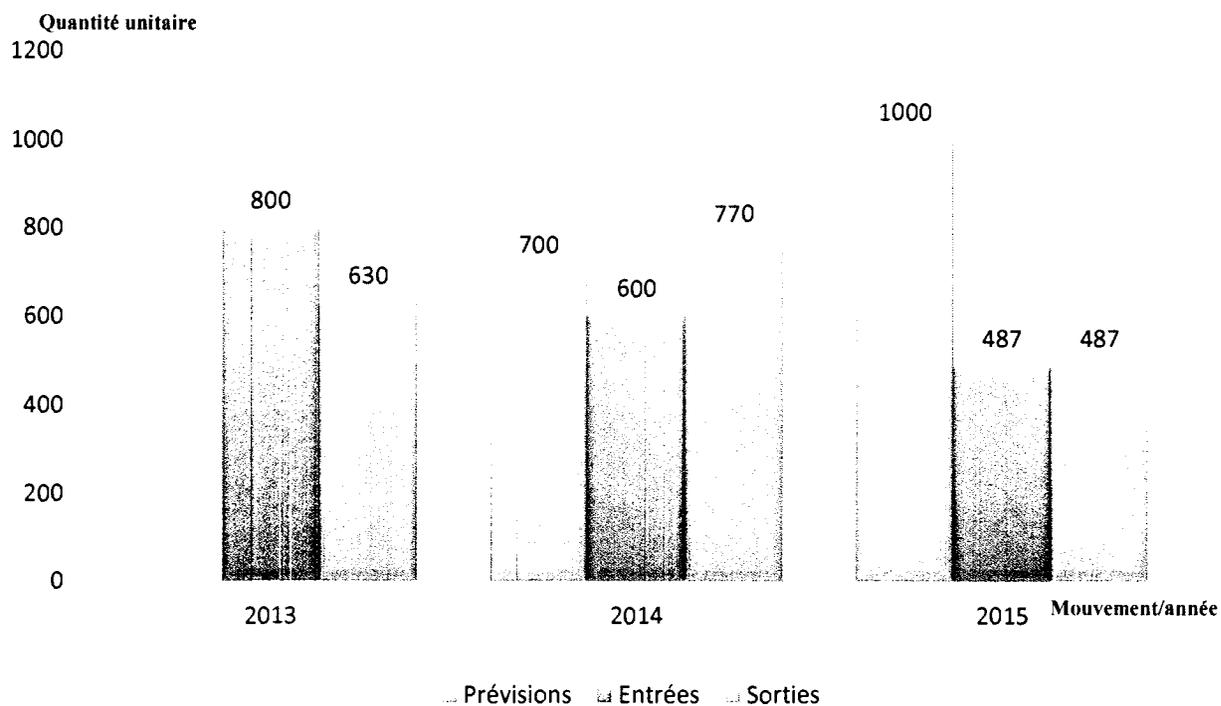
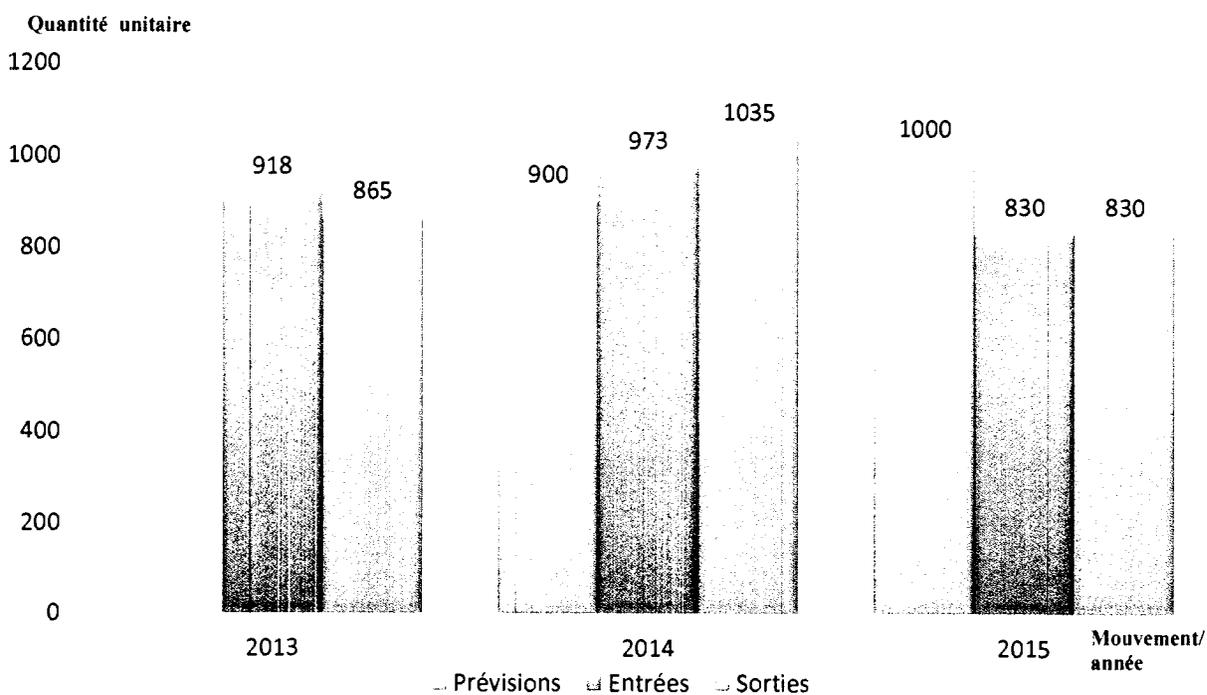


Figure 11 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du carboplatine 150 mg/15 ml par année.



PARTIE PRATIQUE

Figure 12 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du carboplatine 450 mg/45 ml par année.

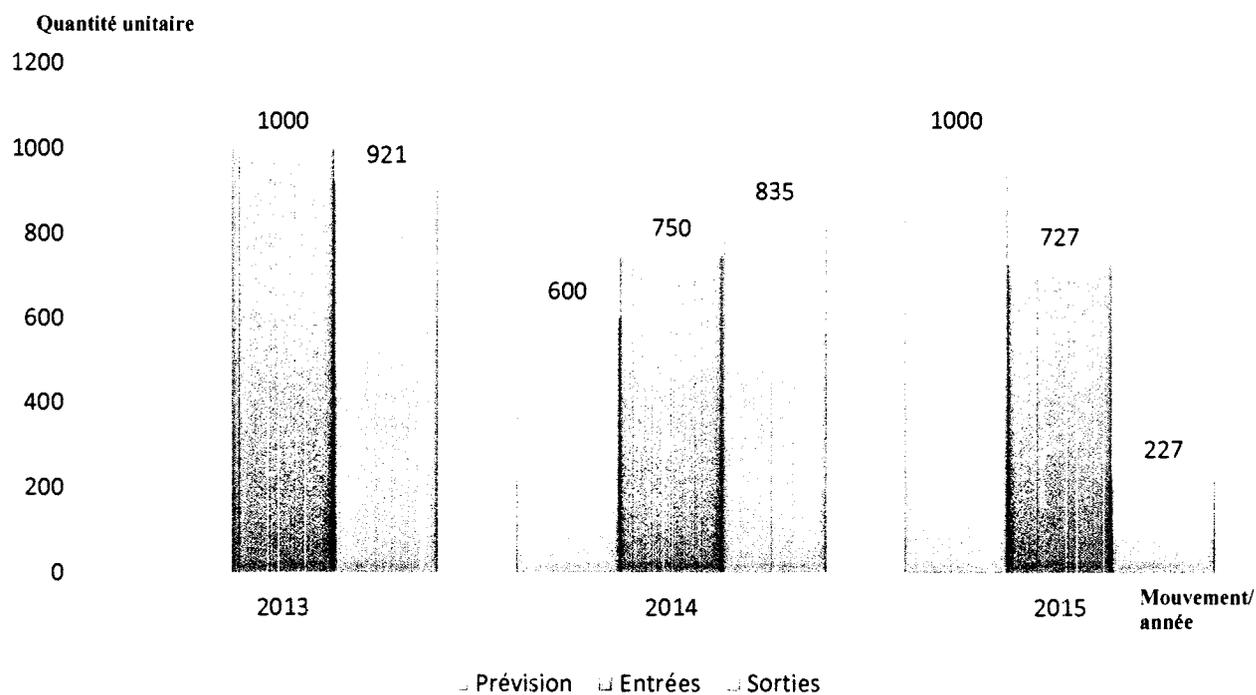
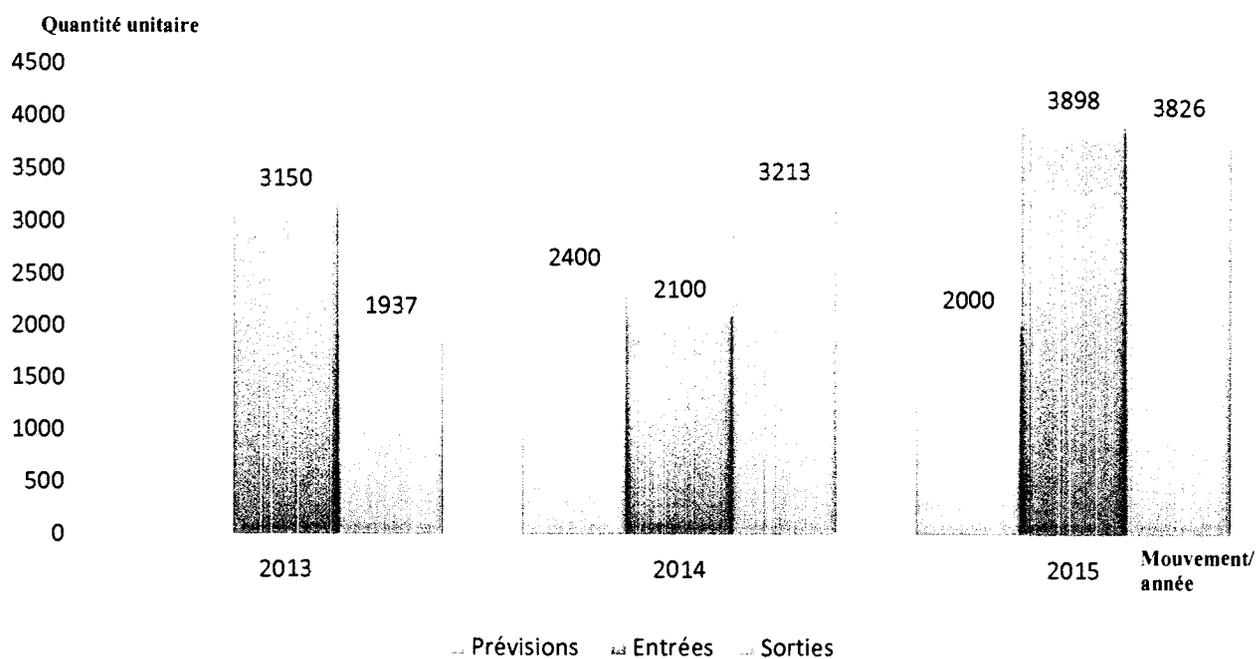


Figure 13 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du cisplatine 25 mg/25 ml par année.



PARTIE PRATIQUE

Figure 14 : Présentation des prévisions, entrées et sorties du cisplatine 50 mg/50 ml par année.

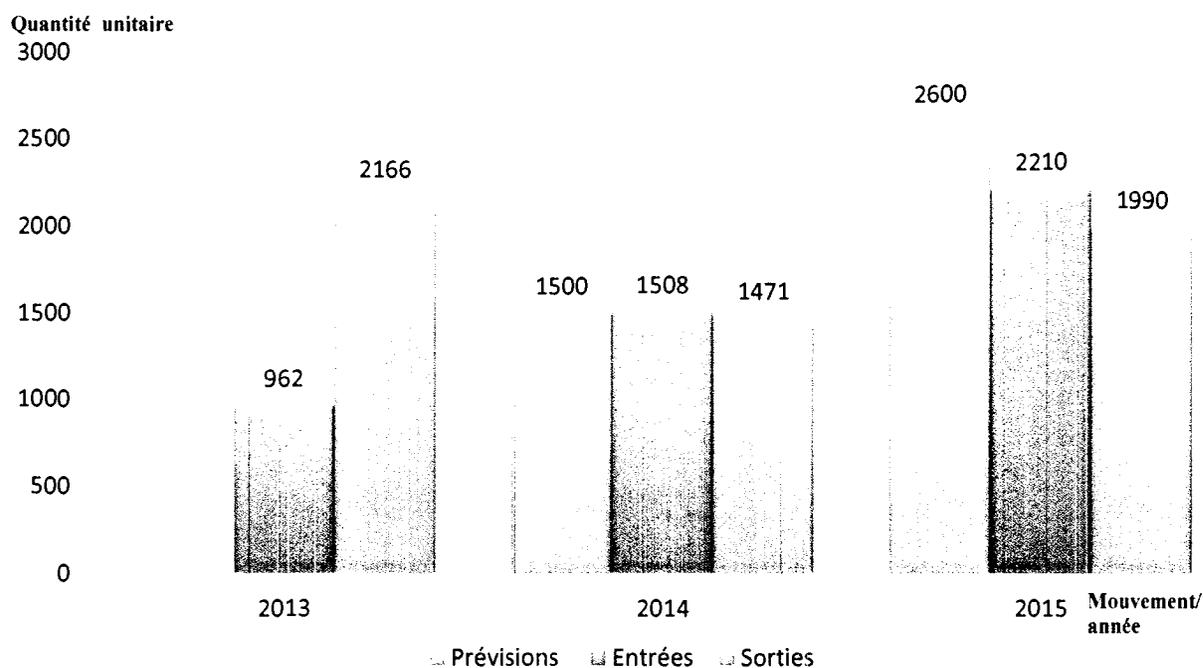
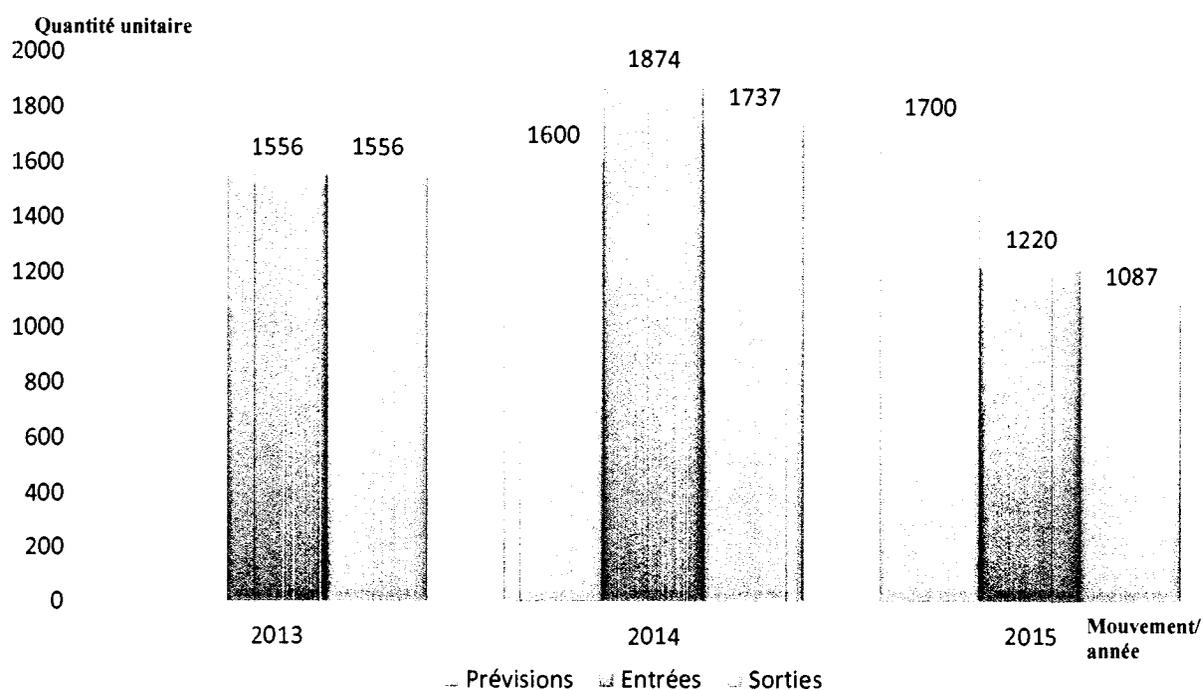
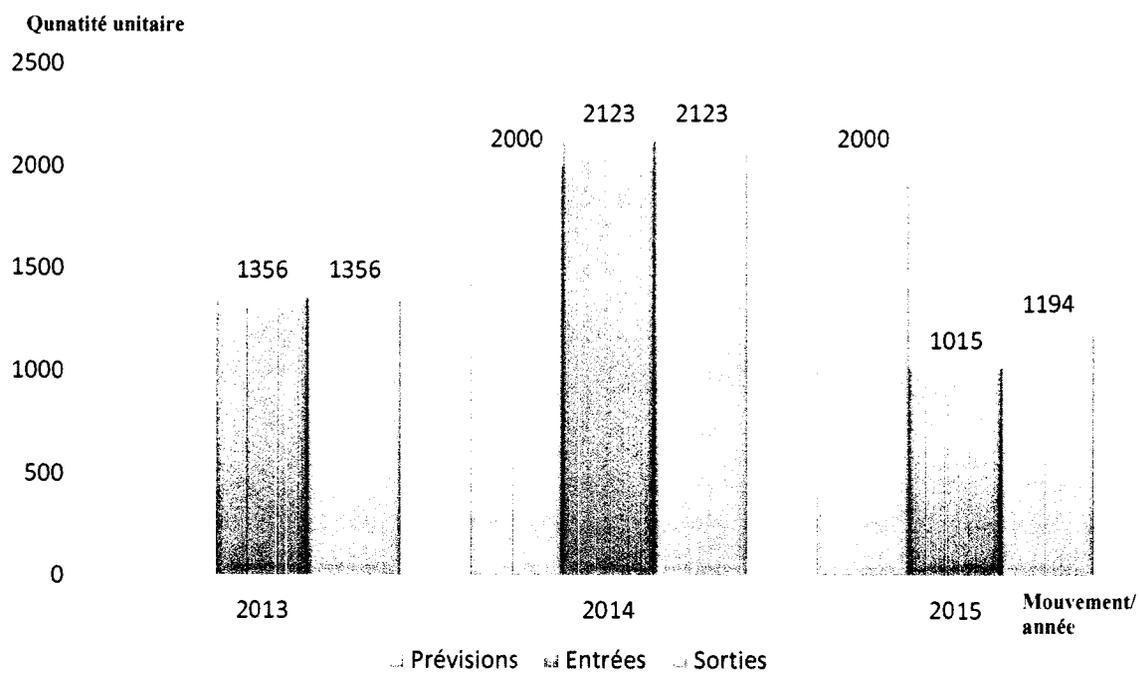


Figure 15 : Présentation des prévisions, entrées et sorties de l'oxaliplatine 50 mg par année.



PARTIE PRATIQUE

Figure 16 : Présentation des prévisions, entrées et sorties de l'oxaliplatine 100 mg par année.



PARTIE PRATIQUE

3-1-1-2- Discussion et interprétation :

A l'observation de la figure 7 et des données du tableau 4, nous remarquons que les prévisions augmentent d'une année en année pour la plupart des complexes du platine, à l'exception du cisplatine à 25 mg/25 ml, où on observe une diminution, alors que pour l'oxaliplatine 100 mg les prévisions restent stables.

Cette augmentation peut être expliquée par l'augmentation du nombre des patients, alors que la diminution est expliquée par la non collaboration entre la pharmacie principale et les services dans l'établissement des prévisions.

Pour les entrées, le tableau 4 et les figures 8, 10, 13 et 16 montrent qu'elles sont plus au moins stables et suivent les prévisions pour la majorité des molécules, à l'exception de celles du carboplatine à 50 mg/5 ml et de l'oxaliplatine à 100 mg qui représentent la moitié des prévisions en 2015, alors que les entrées du cisplatine à 25 mg /25 ml sont presque le double de ses prévisions.

La non cohérence entre les prévisions et les entrées du carboplatine 50 mg/5 ml et de l'oxaliplatine à 100 mg est expliquée par les pénuries des médicaments en 2015.

D'après la figure 9 on constate que le cisplatine injectable à 50 mg/50 ml est le plus consommé en 2013, alors qu'en 2014 et 2015 les sorties de cette molécules diminuent et celle du cisplatine injectable à 25 mg/25 ml augmentent pour le remplacer.

En ce qui concerne le carboplatine avec ses trois dosages, la consommation est moindre.

La consommation accrue du cisplatine avec ses deux dosages est expliquée par sa disponibilité relativement stable par rapport aux autres molécules, ainsi que par ses indications thérapeutiques qui sont plus au moins vastes, en revanche les pénuries fréquentes en carboplatine limitent sa consommation.

En effet, le tableau 4 et les figures 10, 11, 12, 15 et 16 montrent que les sorties du carboplatine à 50 mg/5 ml et à 150 mg/ 15 ml et de l'oxaliplatine à 50 mg et à 100 mg augmentent en 2014 par rapport au 2013 et diminuent en 2015, alors que celle du carboplatine à 450 mg/45 ml diminuent en continu entre 2013 et 2015.

Cette instabilité de consommation peut être expliquée par les pénuries des médicaments surtout le carboplatine, et la variation du nombre des malades.

PARTIE PRATIQUE

Par ailleurs, on remarque qu'en 2014 les sorties en général évoluent parallèlement aux prévisions, alors qu'en 2015 on constate que pour certaines molécules, elles ne suivent pas toujours les prévisions ainsi que :

- Les sorties du carboplatine à 450 mg/45 ml représentent le 1 /5^{ème} de ses prévisions (figure 12).
- La consommation du cisplatine à 25 mg/25 ml est multipliée par un facteur de 1,8 par rapport aux prévisions (figure 13).

Cette non concordance entre les prévisions et les sorties est due au non établissement des prévisions par les services, ainsi qu'au manque de corrélation entre la pharmacie principale et les différents services consommateurs.

PARTIE PRATIQUE

3-1-2- Présentation des sorties par service :

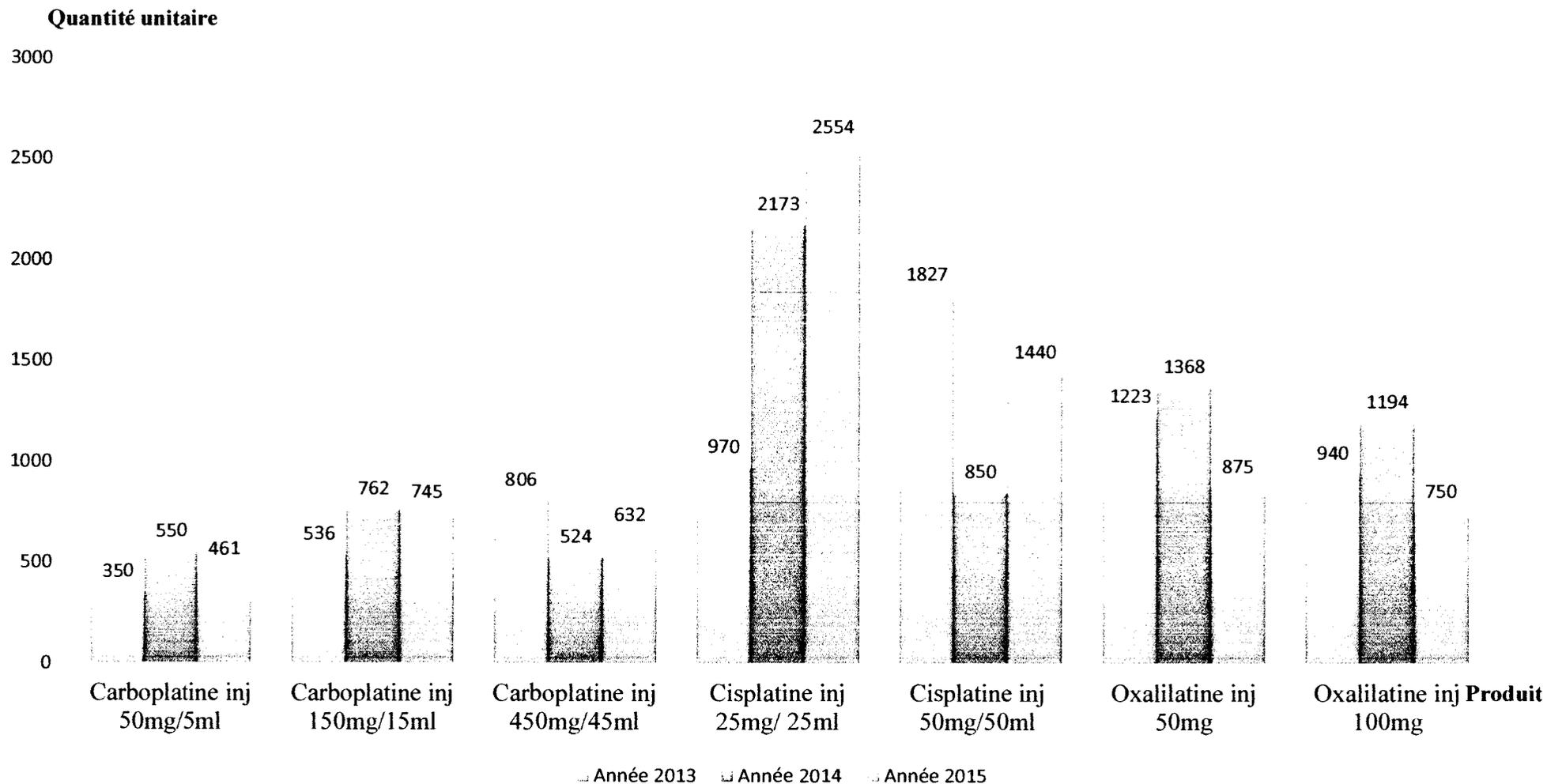
3-1-2-1- Présentation des données :

Tableau 5: Sorties annuelles des médicaments complexes du platine par service pour les années 2013, 2014 et 2015.

Service Produit	Unité	Oncologie			Radiothérapie			Hématologie		
		2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Carboplatine inj 50 mg /5 ml	Ampoule	350	550	461	280	220	25	00	00	00
Carboplatine inj 150 mg/15 ml	Ampoule	536	762	745	320	273	85	00	00	00
Carboplatine inj 450 mg/45 ml	Ampoule	806	524	632	115	249	55	00	00	00
Cisplatine inj 25 mg/25 ml	Ampoule	970	2173	2554	930	640	452	37	330	120
Cisplatine inj 50mg/50 ml	Ampoule	1827	850	1440	285	326	200	54	295	350
Oxaliplatine inj 50 mg	Ampoule	1223	1368	857	303	319	60	30	30	170
Oxaliplatine inj 100 mg	Ampoule	940	1194	750	302	282	60	114	553	384

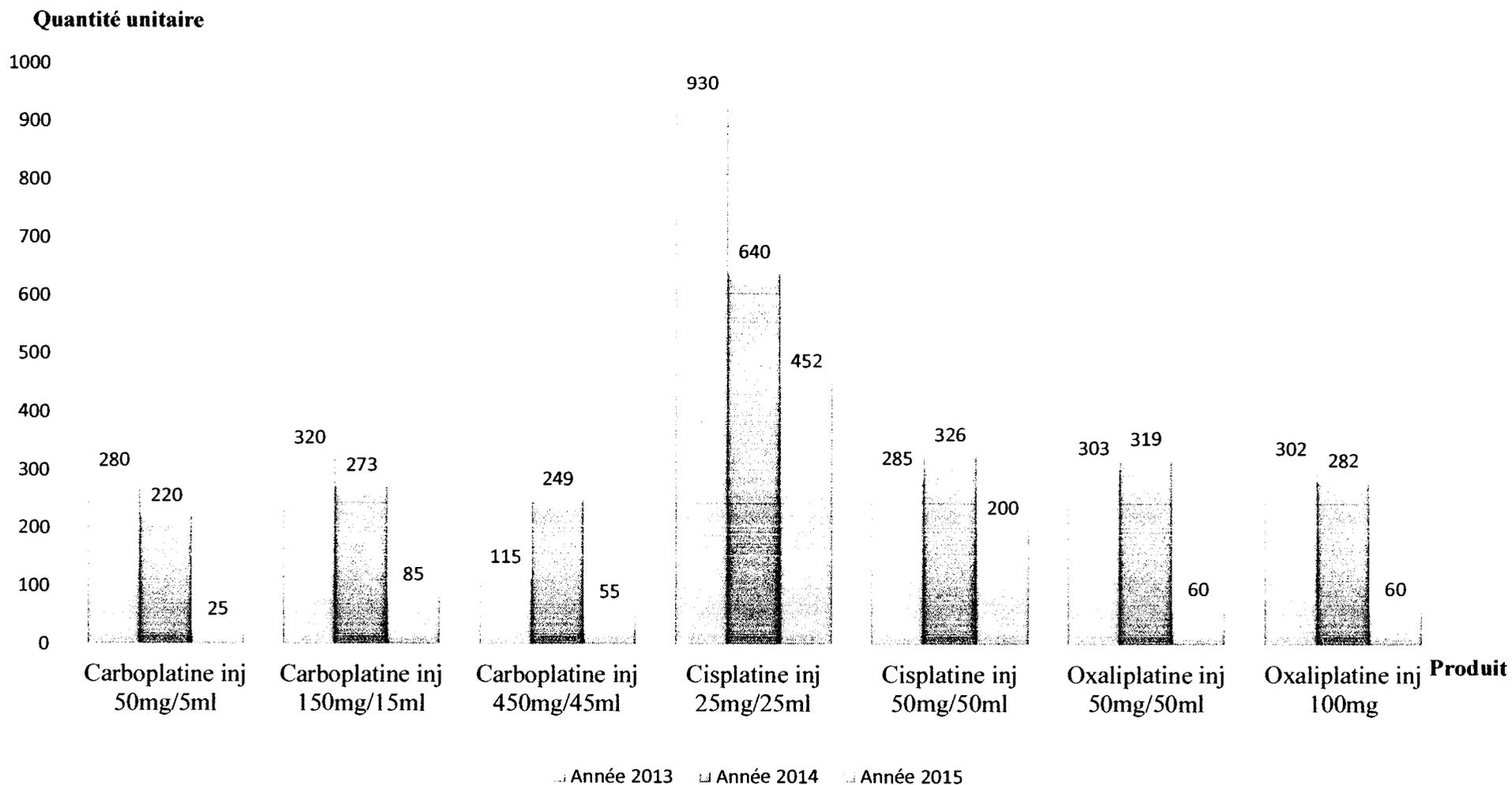
PARTIE PRATIQUE

Figure 17 : Présentation des sorties annuelles des complexes du platine du service Oncologie pour les années 2013, 2014 et 2015.



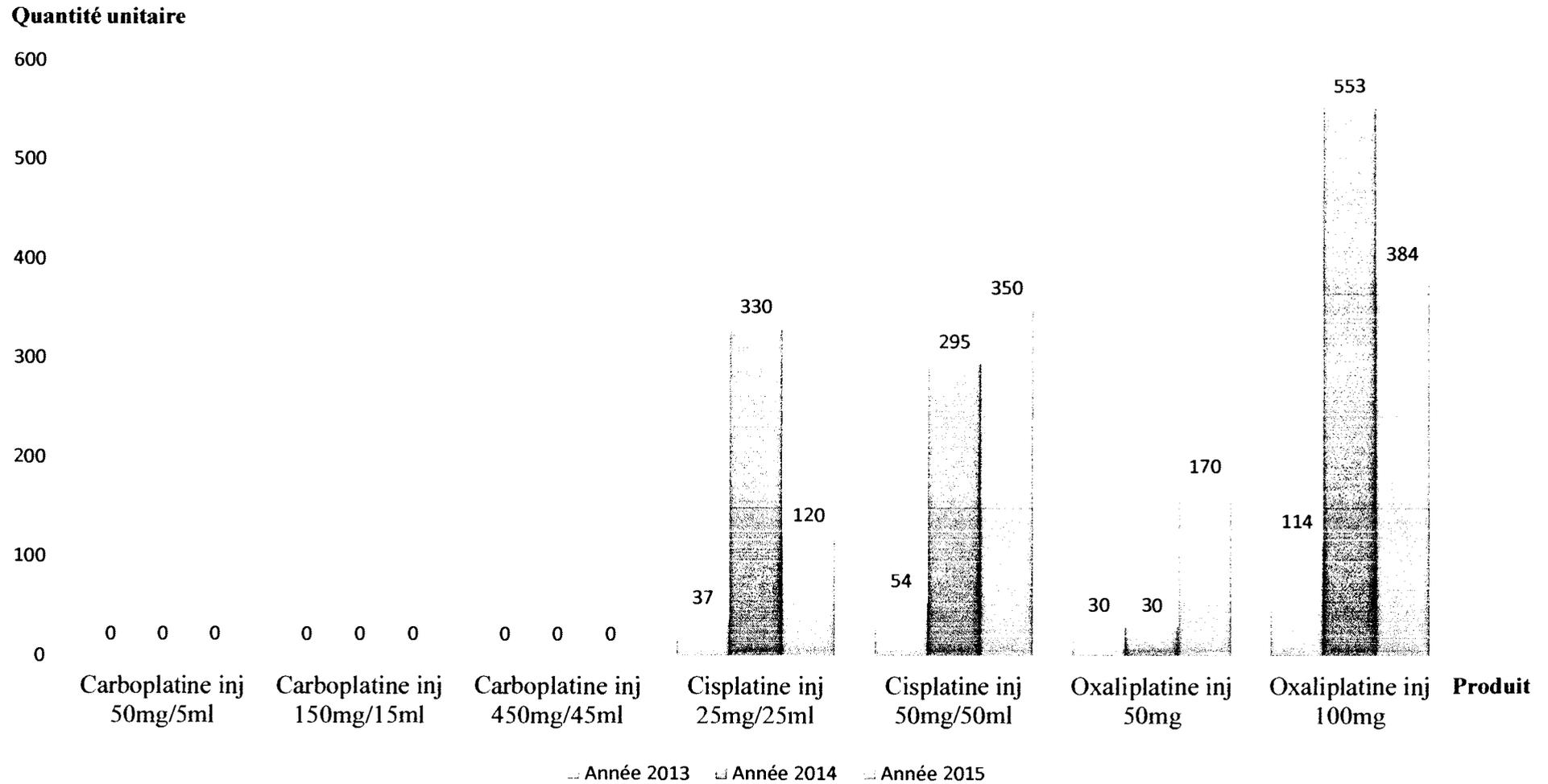
PARTIE PRATIQUE

Figure 18 : Présentation des sorties annuelles des complexes de platine du service Radiothérapie pour les années 2013, 2014 et 2015.



PARTIE PRATIQUE

Figure 19 : Présentation des sorties annuelles des complexes de platine du service Hématologie pour les années 2013, 2014 et 2015.



PARTIE PRATIQUE

3-1-2-2- Discussion et interprétation:

D'après le tableau 5 et les figures 17, 18, et 19 nous remarquons que :

La consommation des médicaments antitumoraux complexes du platine est très instable 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 est expliqué d'une part, par les pénuries des médicaments, et d'autre part par les protocoles de chimiothérapies appliqués au sein de ces services.

Le service le plus consommateur des complexes de platine, c'est bien le service d'Oncologie, pour lequel le cisplatine à 50 mg/50 ml est le plus consommé en 2013, alors qu'en 2014 et en 2015 la consommation du cisplatine à 25 mg/25 ml atteint des valeurs maximales.

Le service dont la consommation des complexes du platine est faible, est celui d'hématologie. Il n'utilise que le cisplatine avec ses deux dosages et l'oxaliplatine, avec une grande consommation de l'oxaliplatine à 100 mg durant les trois années d'étude.

Cette différence de consommation entre les services est expliquée par les protocoles de chimiothérapie, ou l'absence de certaines molécules qui empêche l'utilisation d'autres molécules dans le cas de certains protocoles qui nécessitent une association.

La consommation des complexes du platine est irrégulière au niveau du service de Radiothérapie "RTH", dont la molécule la plus consommée est le cisplatine à 25 mg/25 ml durant les trois années étudiées. On observe aussi une diminution de la consommation de toutes les molécules durant l'année 2015.

Cette diminution de consommation est due aux pannes des appareils (accélérateurs) et par voie de conséquent la réduction du nombre de patients pris en charge.

3-1-3- conclusion de la première partie :

Suite à l'interprétation des données relatives aux prévisions, aux entrées et aux sorties des médicaments antitumoraux complexes du platine, on constate d'une part une instabilité importante dans la consommation des complexes du platine a cause des pénuries fréquentes, et d'autre part des lacunes dans l'établissement des prévisions des services.

PARTIE PRATIQUE

Parmi les éléments lacunaires que nous avons pu mettre en évidence :

- La non concordance entre les prévisions et les besoins des services ;
- Les pénuries de médicaments qui peuvent être un obstacle pour une meilleure gestion ;
- L'instabilité de la consommation dans les différents services ;

Toutes ces lacunes rendent la tâche du pharmacien qui s'occupe de la gestion des antitumoraux plus difficile.

3-2- DEUXIEME PARTIE : Présentation de la consommation mensuelle de chaque complexe du platine.

Cette seconde partie comprend les tableaux et les présentations graphiques, des données relatives aux sorties mensuelles globales (cumuls des sorties mensuelles) de chaque complexe du platine.

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

Nous avons choisi de ne pas présenter les moyennes de consommation des années 2013 et 2014 car cela risquait de fausser les données et les moyennes n'auraient pas été représentative.

PARTIE PRATIQUE

3-2-1- Présentation des données :

Tableau 6: Présentation des consommations mensuelles des complexes du platine en 2015.

Produit Mois	Carboplatine inj 50mg /5ml	Carboplatine inj 150mg/15ml	Carboplatine inj 450mg/45ml	Cisplatine inj 25mg/25ml	Cisplatine inj 50mg/50ml	Oxaliplatine inj 50mg	Oxaliplatine inj 100mg
Janvier	50	50	40	352	100	50	00
février	50	90	80	262	140	100	70
Mars	50	100	40	302	00	00	110
Avril	40	86	100	408	130	40	80
Mai	69	150	40	76	180	100	120
Juin	00	50	10	00	370	80	74
Juillet	50	44	70	00	130	137	00
Août	30	20	00	528	220	221	190
Septembre	38	60	147	40	190	100	80
Octobre	10	100	00	176	60	109	170
Novembre	50	80	200	352	220	00	00
Décembre	50	00	00	630	250	150	300
Total	487	830	727	3126	1990	1087	1194
CMM	41	69	61	261	157	91	100

PARTIE PRATIQUE

Figure 20 : Présentation de la Consommation mensuelle du carboplatine

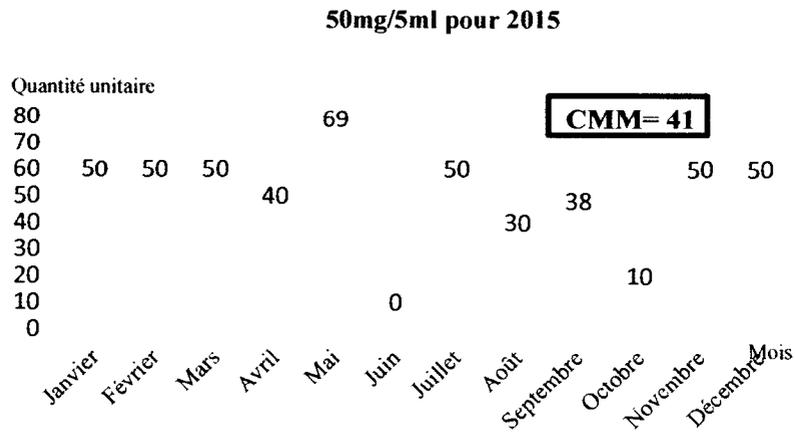


Figure 21 : Présentation de la Consommation mensuelle du carboplatine

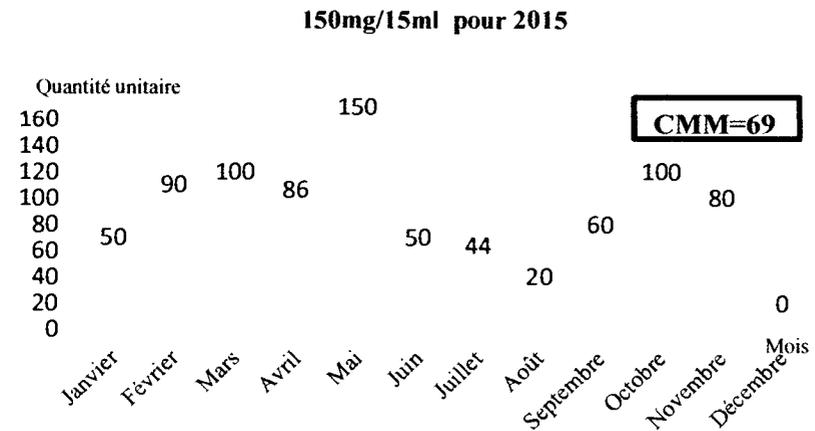


Figure 22 : Présentation de la Consommation mensuelle du carboplatine

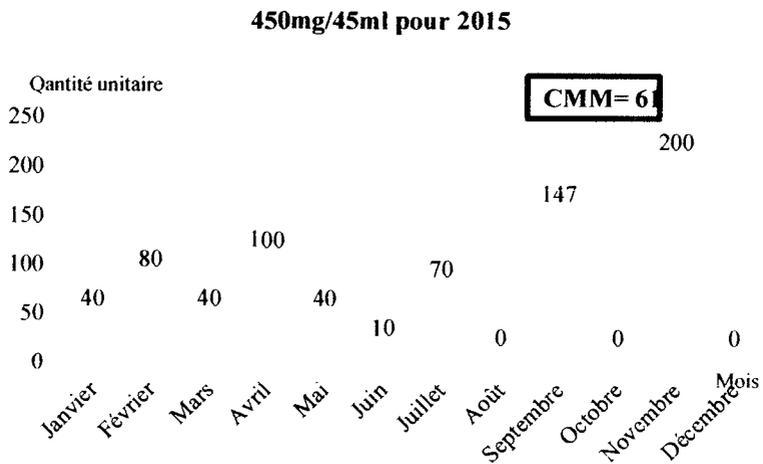
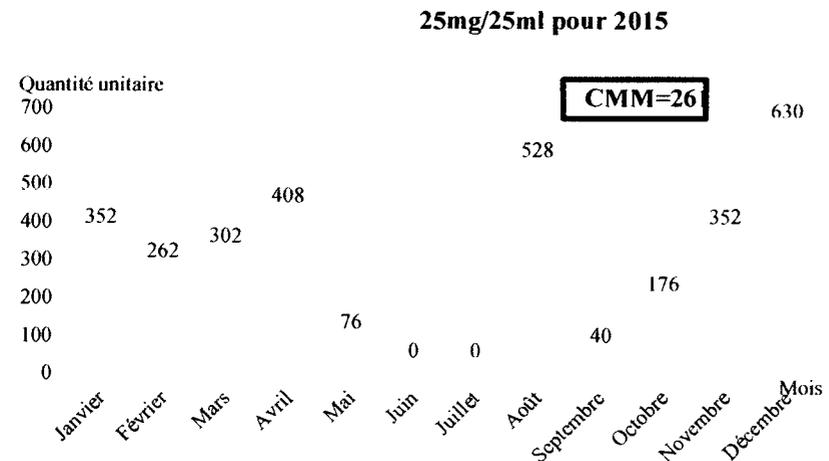


Figure 23 : Présentation de la Consommation mensuelle du cisplatine



PARTIE PRATIQUE

Figure 24 : Présentation de la Consommation mensuelle du cisplatine

50mg/50ml pour 2015

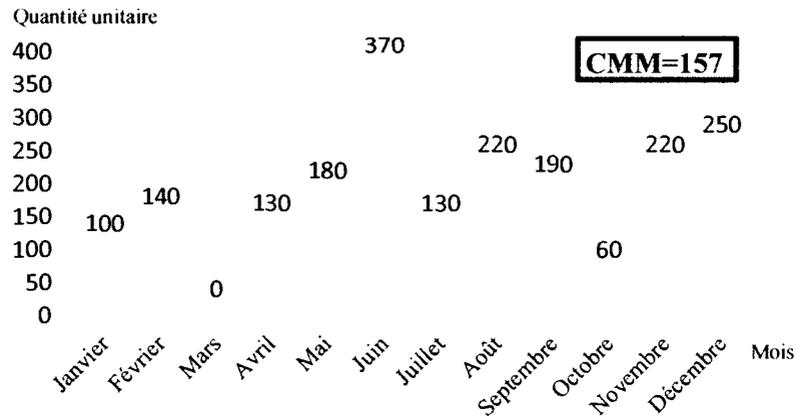


Figure 25 : Présentation de la Consommation mensuelle de l'oxaliplatine

50mg pour 2015

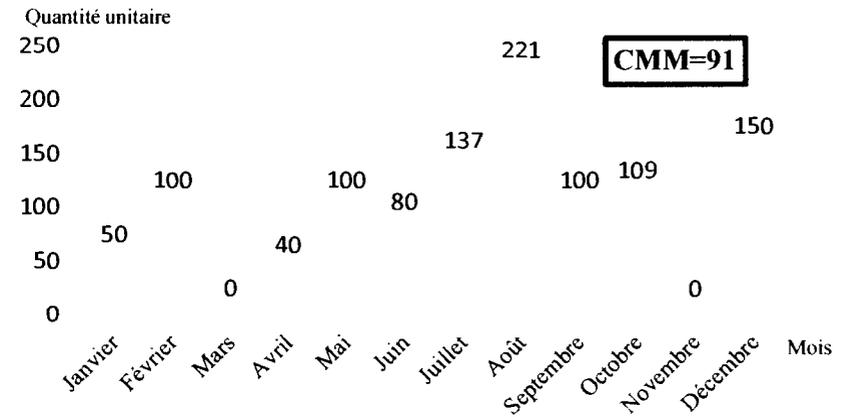
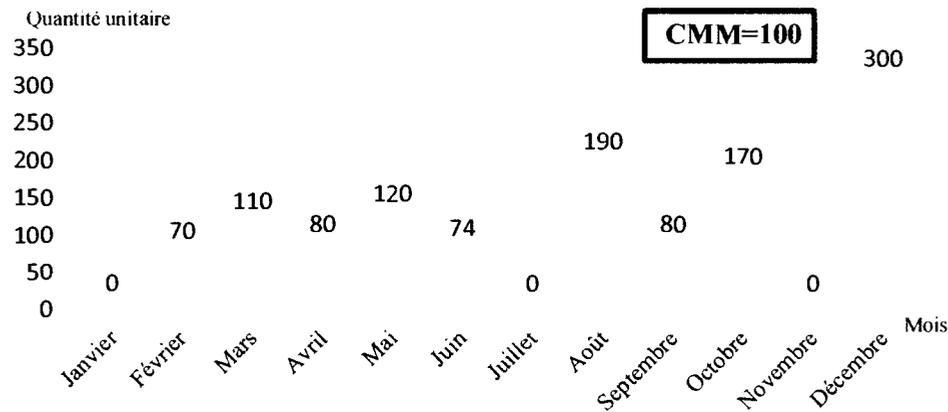


Figure 26 : Présentation de la Consommation mensuelle de l'oxaliplatine

100mg pour 2015



PARTIE PRATIQUE

3-2-2- Discussion et interprétation :

A l'observation du tableau 6 et des figures 20 à 26 nous constatons une grande instabilité dans la consommation des complexes du platine au cours de l'année.

Ainsi :

Le complexe du platine le plus consommé, comme le prouve sa CMM, c'est bien le cisplatine à 25 mg/25 ml avec deux pics de consommation en mois d'août et décembre mais également une chute de consommation pendant les mois du juin et juillet.

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 cisplatine à 50 mg/50 ml, sa consommation est aussi irrégulière avec des augmentations et des diminutions de consommation au cours de l'année qui peut être expliquée par les pénuries et le renouvellement de stock, le tableau montre également un pic de consommation pendant le mois de juin qui coïncide avec la chute de consommation du cisplatine à 25 mg qui était en rupture cette période, et ceci s'explique par le remplacement de ce dernier par le cisplatine à 50 mg/50 ml pour couvrir les besoins des différents services.

Comme l'indique sa CMM, le produit le moins utilisé est le carboplatine à 50 mg/5 ml en raison des pénuries fréquentes et les protocoles de chimiothérapie.

Pour tous les autres produits, une consommation irrégulière est constatée au cours de l'année 2015 sans qu'aucune explication cohérente ne puisse être donnée.

Enfin, il est à noter que la diminution de consommation des différents complexes du platine 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.

PARTIE PRATIQUE

3-2-3- Conclusion de la deuxième partie :

La consommation mensuelle de chaque complexe du platine permet au pharmacien de détecter les mois de 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 médicaments complexes du platine, en raison des pénuries fréquentes d'une part, et le non établissement des prévisions par les services consommateurs d'autre part, rend la CMM non efficiente ce qui engendre des difficultés pour le pharmacien en terme d'approvisionnement.

PARTIE PRATIQUE

3-3-TROISIEME PARTIE : Présentation de la consommation des complexes du platine par le service d'oncologie :

Cette partie est réservée à la présentation détaillée des données relatives à la consommation des médicaments complexes du platine par le service d'Oncologie appartenant à l'EHS-LCC de Blida :

Ce service a été choisi parce qu'il est considéré comme étant le service ayant la consommation la plus élevée des complexes du platine par rapport aux deux autres services (Radiothérapie, Hématologie).

Les données présentées concernent :

- Les prévisions ;
- La consommation mensuelle moyenne (CMM) ;
- La consommation annuelle.

Et ce pour les complexes du platine utilisé dans ce service pour les années 2013, 2014 et 2015.

PARTIE PRATIQUE

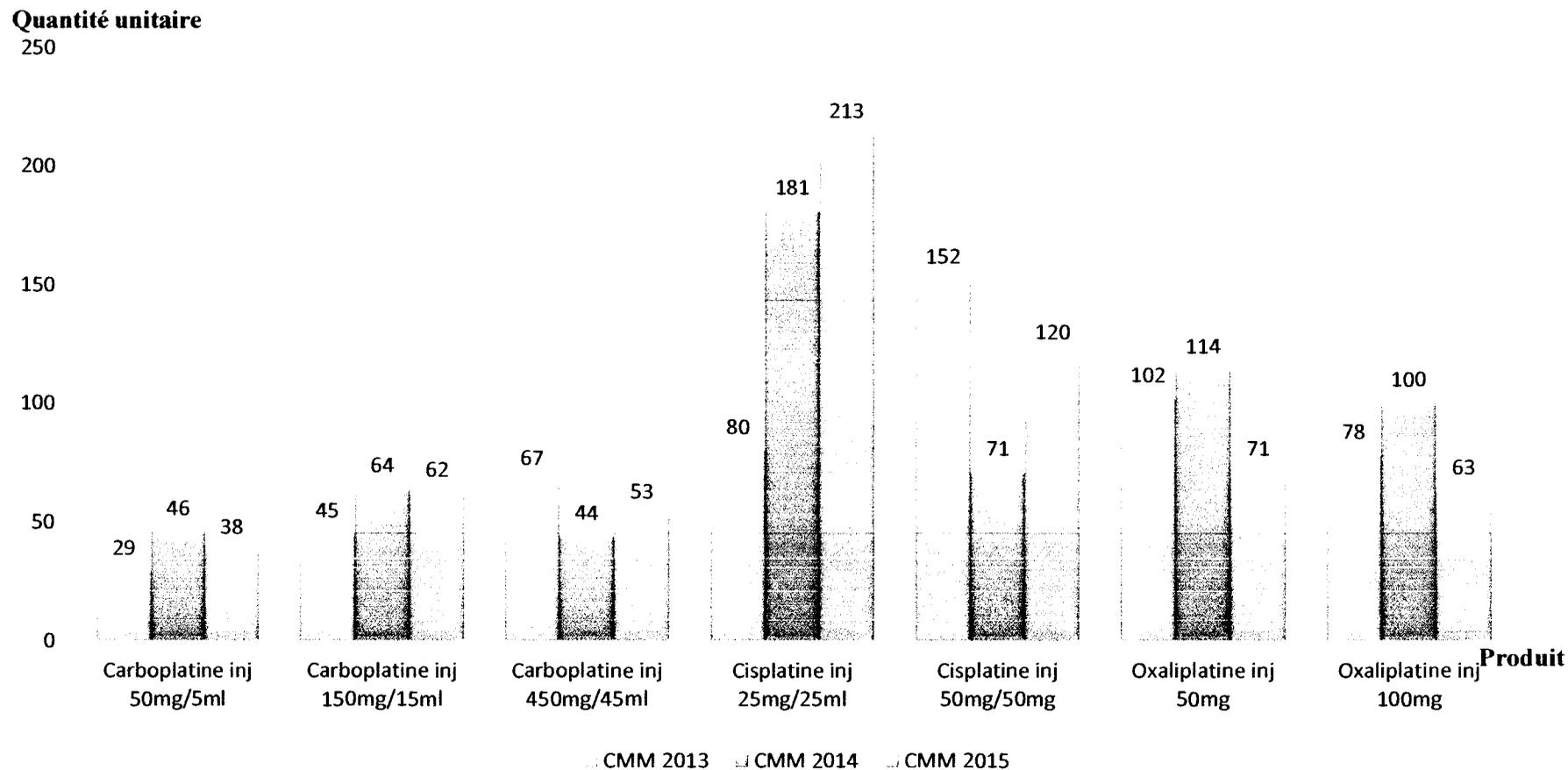
3-3-1-Présentation des données :

Tableau 7 : Prévisions, CMM et consommation annuelle des complexes du platine par le service d'oncologie pour les années 2013, 2014 et 2015.

Produit	Unité	2013			2014			2015		
		Prévision	Sortie	CMM	Prévision	Sortie	CMM	Prévision	Sortie	CMM
Carboplatine inj 50 mg/5ml	Ampoule	/	350	29	/	550	4	/	461	36
Carboplatine Inj 150 mg/15 ml	Ampoule	/	536	45	/	762	23	/	745	4
Carboplatine inj 450 mg/45 ml	Ampoule	/	806	67	/	524	4	/	632	24
Cisplatine inj 25 mg/25 ml	Ampoule	/	970	80	/	2173	26	/	2554	233
Cisplatine inj 50 mg/50 ml	Ampoule	/	1827	152	/	850	10	/	1440	120
Oxaliplatine inj 50 mg	Ampoule	/	1223	102	/	1368	11	/	857	71
Oxaliplatine inj 100 mg	Ampoule	/	940	78	/	1194	10	/	750	61

PARTIE PRATIQUE

Figure 27 : Présentation de la CMM des complexes du platine du service d'Oncologie pour les années 2013, 2014 et 2015.



PARTIE PRATIQUE

3-3-2- Discussion et interprétation :

Du tableau 7 et de la figure 27, on constate que l'utilisation de tous les produits par le service d'oncologie est très variée.

La CMM la plus élevée en 2013 est celle du cisplatine à 50 mg/50 ml qui occupe la première place en terme de sortie mais sa consommation a connu une diminution importante surtout au cours de l'année 2014, ceci est expliqué par les pénuries en cette molécule.

Au cours des années 2014 et 2015 le cisplatine à 25 mg/25 ml avait la CMM la plus élevée, sa consommation a connu une augmentation régulière au cours des trois années d'étude proportionnellement avec l'augmentation de nombre de patients mais aussi pour remplacer le cisplatine à 50 mg/50 ml.

L'oxaliplatine à 50 mg occupe la seconde place en terme de sortie juste après le cisplatine à 50 mg/50 ml en 2013 et juste derrière le cisplatine à 25 mg/25 ml en 2014 .

Mais en 2015 elle est passée en troisième position après le cisplatine avec ses deux dosages.

Concernant le carboplatine, sa consommation était irrégulière durant les trois années avec une augmentation des sorties du carboplatine à 50 mg/5 ml et à 150 mg/15 ml pendant l'année 2014 et une diminution en 2015 contrairement au carboplatine à 450 mg/45 ml qui a connu une faible consommation au cours de l'année 2014 par rapport à l'année 2015.

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

3-3-3-Conclusion de la troisième partie :

Le choix de service d'Oncologie comme étant le service le plus consommateur nous a permis de déduire que les pénuries et la variation du nombre de patients jouent un rôle primordial dans l'irrégularité de la consommation des complexes du platine, cependant cette instabilité peut être contrôlée si ce service effectue ses prévisions annuelles.

4- Conclusion de la partie pratique :

Notre étude réalisée au niveau de la pharmacie principale de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte Contre le Cancer "EHS-LCC" de Blida, avait pour objectif de présenter et d'analyser les données relatives à la gestion des médicaments antitumoraux complexes du platine, afin de déduire les obstacles liés à cette gestion.

Cette étude comprend l'analyse des prévisions et des mouvements des complexes du platine, non seulement entre la PCH et la pharmacie principale de l'EHS-LCC, mais également entre cette dernière et les services consommateurs.

Cela a révélé une instabilité et une irrégularité dans la consommation d'un produit à l'autre, entre les services d'une part, et dans le même service d'une année à l'autre d'autre part, ce qui était expliqué par les pénuries des médicaments, ainsi que par les protocoles de la chimiothérapie appliquées au sein des services consommateurs qui sont limités par les indications de chaque complexe du platine.

Si nous avons pu dans certains cas, donner des explications pour cette instabilité, ça n'était pas le cas pour d'autres points, tels que les chutes ou contrairement les pics de consommation durant les trois années étudiées.

En dernier lieu, il est important de mentionner la non concordance observée entre les prévisions établies et la consommation des complexes du platine, ce qui engendre la non satisfaction en besoins réels au sein des services.

Toutes les lacunes déduites, et tous les obstacles observés lors de la gestion de cette gamme des médicaments, doivent être corrigés, afin de faciliter la tâche du pharmacien en terme de gestion, et aussi de garantir la disponibilité permanente des produits aux patients, et donc d'améliorer la qualité de soins au sein de nos hôpitaux.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE :

Notre mémoire a porté sur la gestion des médicaments antitumoraux en milieu hospitalier, plus spécifiquement les complexes du platine, choisis comme échantillon représentatif de la vaste gamme de ces médicaments.

Nous avons effectué notre étude en se basant sur l'expérience de la pharmacie principale de l'EHS-LCC Zabana de Blida.

Les médicaments complexes du platine, occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique voir leurs effets dans la prise en charge des patients cancéreux. Cependant, durant notre expérience et notre récolte des données, nous avons constaté des lacunes importantes voir graves qui caractérisent la gestion des antitumoraux et qui concernent notamment les aspects suivants :

- Manque de la réglementation qui régit la gestion de ces médicaments d'une part, et leur manipulation au sein des hôpitaux d'autre part, malgré leur grande toxicité non seulement pour les patients mais aussi pour le personnel médicale ;
- Mauvaise estimation des besoins suite au non établissement des prévisions par certains services consommateurs, ce qui rend la tâche du pharmacien en terme de gestion plus difficile ;
- Insuffisance voire absence de traçabilité du médicament, ainsi que le mauvais archivage de certaines données ;
- Pénuries fréquentes des médicaments antitumoraux complexes du platine.

Afin de palier aux lacunes déjà cités et de contribuer à l'amélioration de la gestion de ces médicaments, 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.

Le manque de la gestion prévisionnelle constitue un obstacle majeur pour une bonne gestion, il est obligatoire donc que les services estiment leurs besoins réels qui doivent se baser sur leurs consommations annuelles, pour faciliter la tâche du pharmacien d'une part et assurer l'accès aux soins nécessaires à chaque patient d'autre part.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Egalement, il est primordial que les pénuries de médicaments fréquemment observées disparaissent et que les autorités compétentes prennent toutes les mesures nécessaires.

Il est essentiel aussi de renforcer la communication et la collaboration entre les autorités sanitaires et le personnel médical, ainsi qu'entre la pharmacie principale et les services consommateurs.

Pour que le pharmacien hospitalier puisse accomplir ses tâches convenablement, garantir la disponibilité des produits aux patients et se consacrer aux autres missions, tous les points relevés doivent être corrigés et les conditions nécessaires doivent être remplies.

Nous espérons que ce travail permettra d'attirer l'attention de tous les concernés " autorités de santé, PCH, personnel médical, ..." et servira de point de départ d'une série d'actions qui aboutira à l'amélioration de la gestion des médicaments en général et des antitumoraux en particulier et donc à la meilleur prise en charge des patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

OUVRAGES ET THÈSES :

- 1. AFECT (Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique).** Traité de chimie thérapeutique Volume 6 : Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Lavoisier, 2003. [Pages : 226, 227, 228, 229, 230, 245, 247, 249].
- 2. Amélie Fillon.** Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Approche méthodologique pour l'évaluation de la chimio-contamination au sein d'une unité de préparation centralisée de médicaments anticancéreux. Université de Nantes France. Année 2009.
- 3. Bruno Bonnemain.** Colonisation et pharmacie (1830-1962) : une présence diversifiée de 130 ans des pharmaciens français. Revue d'histoire de la pharmacie, 95^e année, n°359. Septembre 2015. [Pages : 311-334].
- 4. Bruno Buecher.** Généralités sur les effets secondaires indésirables de la chimiothérapie. Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris. Janvier 2009.
- 5. CNHIMM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament).** Médicaments utilisés en cancérologie. Évaluation thérapeutique. 4^{ème} édition. Année 2001.
- 6. Comité international de la Croix-Rouge.** Manuel de gestion des déchets médicaux. Mai 2011.
- 7. Comité international pharmaciens sans frontières.** Unité pharmaceutique. Guide pharmaceutique PSF-CI : L'approvisionnement en produits pharmaceutiques. Juillet 2004.
- 8. Comité international pharmaciens sans frontières.** Unité pharmaceutique. Module III: Gestion des médicaments. Avril 2004.
- 9. Djellouli S.** Cours de pharmacologie : les anticancéreux. Université Saad Dahlab Blida. Année universitaire 2013/2014.

10. Emilie Ernout. Thèse de doctorat en biologie cellulaire : Recherche de biomarqueurs de la neurotoxicité des traitements anticancéreux à base d'oxaliplatine: approche protéomique quantitative. Université d'Angers. 2011.

11. Fabien Brault-scaillet. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie : L'évolution de l'image du pharmacien du XIIIème Siècle au XXIème Siècle : une illustration à travers le théâtre. Juin 2011.

12. Francis Puisieux. Activités et responsabilités du pharmacien dans ses secteurs professionnels habituels évolution, situation actuelle, raisons à la base de cette situation, propositions. Enquête réalisée, en 1999 – 2000, par l'Académie nationale de Pharmacie.

13. Gilles Cornaire. Cours du principes de traitements en chimiothérapie.

14. Guerfi. B. Cours de chimie thérapeutique : les anticancéreux, Les agents alkylants. Université Saad Dahlab Blida. Année universitaire 2015/2016.

15. Jacques Dangoumau. Livre de pharmacologie générale. Université Victor Segalen Bordeaux 2. Département de pharmacologie. Edition 2006.

16. Jean Imbert. Revue Histoire de la pharmacie hospitalière : Cinq siècle de pharmacie hospitalière en France. Septembre 2015. [Pages: 109-112].

17. Jean-Marie gazengel, Anne-Marie orecchioni. Le préparateur en pharmacie guide théorique et pratique. Edition 2-03.4887. Année 2007.

18. Julie Emereau . Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie : le carboplatine une participation à un protocole de recherche clinique. Université de NANTE faculté de pharmacie. Octobre 2007.

19. Kamel Shehadeh. Revue de l'histoire de la pharmacie hospitalière, Magreb et Moyen-Orient : Al – Bimaristan (l'Hôpital). Année 1996. [Pages : 212-223].

20. Ladjadj. L. Cours de la pharmacie hospitalière. CHU Tizi Ouzou.

21. L. Monassier. Chimiothérapie anticancéreuse chapitre 22. Strasbourg, Pharmacologie DCEM3. Année 2012.

22. Marc Talbert, Gérard Willoquet, Roselyne Gervais. Guide Pharmaco étudiants et professionnels paramédicaux. 8^{ème} Edition.

23. Marie-Caroline Husson, Annie Becker. Médicaments anticancéreux : De la préparation à l'administration. Optimisation. Année 1995.

24. Ministère de la santé, des affaires sociales et de la famille Congo. Direction générale de la santé. Manuel de gestion des médicaments dans les hôpitaux de référence.

25. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère délégué à la santé Paris. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. 1^{ère} Edition. Juin 2001.

26. Ministère des affaires étrangères Paris. Guide en organisation hospitalière dans les pays en développement. Optimiser les activités de la pharmacie. Version 8. Mars 2003.

27. Nas E. Boutamina. Les fondateurs de la pharmacologie. A.I.M. Al-Ghafiki - A.M.A. Ibn-Al-Baïtar - A.H. Al-Dinawari - M.I.Z. Ar-Razi [Rhazès] - A.H. Ibn-Sina [Avicenne].

28. Patrice Trouiller. Histoire de la pharmacie. Université Joseph Fourier de Grenoble. Année universitaire 2010/2011.

29. Patrice Trouiller. Guide d'organisation et de fonctionnement de la pharmacie hospitalière. Royaume du Maroc. Mai 2013.

30. Paul Delaunay. Revue d'histoire de la pharmacie. La pharmacie en Algérie (1830-1890) : C. Bourély-Maucourt. Contribution à l'étude historique de la pharmacie en Algérie. Septembre 2015. [Pages : 146-148].

31. Paul M Tulkens. Cours : Anti-cancéreux. Faculté de pharmacie et sciences biomédicales. Faculté de médecine et de médecine dentaire. Université catholique de Louvain Bruxelles Belgique. Février 2014.

32. Pharmaétudes. Anticancéreux: classification et mécanismes d'action, principes de leur utilisation thérapeutique et traitements associés.

33. Philippe Lechat. Pharmacologie Niveau DCEM1. Université Pierre et Marie Curie. 2006-2007.

34. Radhi Jazi, Kamal Shehadeh. Revue d'histoire de la pharmacie. Séparation de la pharmacie de la médecine. Septembre 2015. [Pages : 509-511].

35. Taleb Souad, Rebhi Keltoum, Ouchefoun Zineb. Mémoire de fin d'études présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie : Gestion de la pharmacie hospitalière analyse de la prescription médicamenteuses. Université Saad Dahlab Blida. Juin 2014.

36. Thèse: L'activité anticancéreuse des complexes du platine.

37. Vidal 2008.

38. Université de Genève : Programme d'introduction à la pharmacie hospitalière.

39. Zouanti née Snoussi Zoulikha. Thèse en vue d'obtention du diplôme de doctorat en sciences économiques : l'accès aux médicaments en Algérie une ambiguïté entre les brevets des multinationales et le marché du générique. Université Hassiba Ben Bouali Chlef. Année universitaire 2013/2014.

ARRÊTÉS:

40. Arrêté N°069 MSP/MIN du 16 juillet 1996 portant réglementation de la dispensation des substances vénéneuses dans les établissements hospitaliers.

41. Arrêté n° 079/MSP/ du 24 août 1996 portant création de la pharmacie principale au sein des centres hospitalo-universitaires.

42. Arrêté n° 098/MSP du 1er octobre 1996 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants .

43. Circulaire N°007/MSP/CAB/MIN du 09 mars 1986 relative au Contrôle de la consommation en produits de pharmacie et mode de détermination de la consommation prévisionnelle en médicaments par service.

44. Article 170 de la loi N° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé modifiée et complétée par la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 .

45. Circulaire N°06 du 30 septembre 1992 Rappel des responsabilités en matière de gestion des produits pharmaceutiques en milieu hospitalier.

46. Circulaire N° 02 du 10 août 1996 relative à la nomenclature des produits pharmaceutiques.

47. Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé.

48. Décret n° 76-140 du 23 octobre 1976 portant règlementation des substances vénéneuses.

49. Décret exécutif N°03-478 du 9 décembre 2003 relatif aux modalités de gestion des déchets d'activités de soins.

50. Instruction N° 004 MSP/MIN du 29Septembre 1996 relative aux conditions d'élaboration et de mise en place de nomenclatures des produits pharmaceutiques dans les services et établissements publics de santé.

ANNEXES

ANNEXE I : Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة الصحة والسكان وإصلاح المستشفيات
Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

Le Ministre,

الوزير

CIRCULAIRE N° 007/SP/MIN/MSPRH/05 DU 22/11/2005 RELATIVE A LA GESTION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES DANS LES ETABLISSEMENTS PUBLICS DE SANTE

DESTINATAIRES :

- Mesdames et Messieurs les Directeurs de la Santé et de la Population :
pour application, suivi et communication aux :
 - Directeurs des Etablissements Hospitaliers Spécialisés (EHS) :
pour exécution.
 - Directeurs des Secteurs Sanitaires : **pour exécution.**
- Madame et Messieurs les Directeurs généraux des Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) : **pour exécution.**
- Monsieur le Directeur Général de l'Etablissement Hospitalier Universitaire d'Oran (EHU) : **pour exécution.**

Des lacunes importantes voire graves continuent à caractériser la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé et concernent notamment les aspects suivants :

- mauvaise programmation des approvisionnements ;
- mauvaise appréciation des tensions et fréquentes ruptures des produits pharmaceutiques ;
- non respect des règles de stockage et de sécurité ;
- dispersion des lieux d'entreposage et de distribution ;
- insuffisance voire absence de traçabilité du médicament ;
- contrôle inexistant de la destination finale des produits ;
- absence de recoupement fiche malade - consommation des médicaments selon le traitement prescrit ;
- absence totale de gestion économique du médicament ;
- Sous-utilisation de l'outil informatique.

Dans ce cadre, et en vue d'une gestion efficace et rationnelle des produits pharmaceutiques, dont l'objectif cardinal est d'en assurer la disponibilité permanente, à destination exclusive du malade, il est rappelé à l'ensemble des intervenants dans la gestion de la pharmacie hospitalière, les règles régissant la conduite à tenir dans toutes les phases destinées à mettre à la disposition des prescripteurs et de manière continue, les produits pharmaceutiques nécessaires à une bonne prise en charge des patients, en respect des règles de gestion rationnelle et de procédure de contrôle interne.



ANNEXE III : Fiche de Stock 2. Exemple d'une fiche utilisée au niveau de l'EHS-LCC Zabana - Blida

Établissement Hospitalier Spécialisé
La Ligue Contre le Cancer
Zabana - Blida

N° Code EPHARM. 15115

FICHE DE STOCK

Prix moyen: 200
Stock de sécurité: 50
Stock d'alerte: 20
Stock maximum: 200

DCI: *capecitabine*

Dénomination Commerciale:

Forme: *500 mg*

Dosage: *1500 mg*

Unité de distribution: *Boîte*

Équivalent thérapeutique:

Consommation mensuelle: *67*

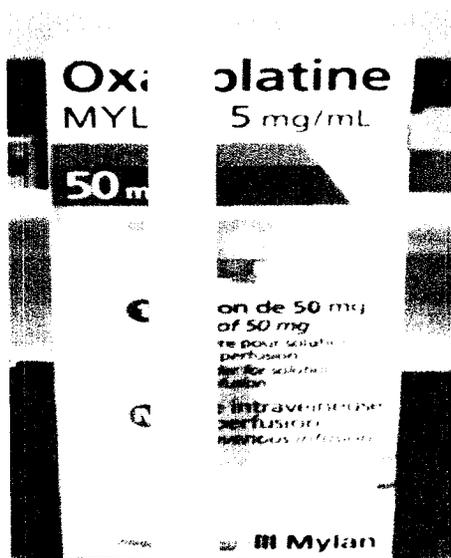
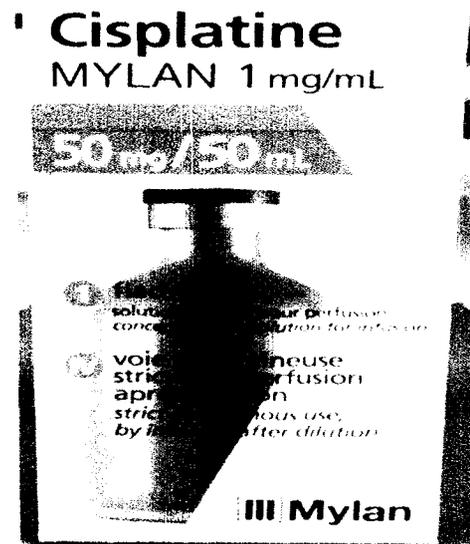
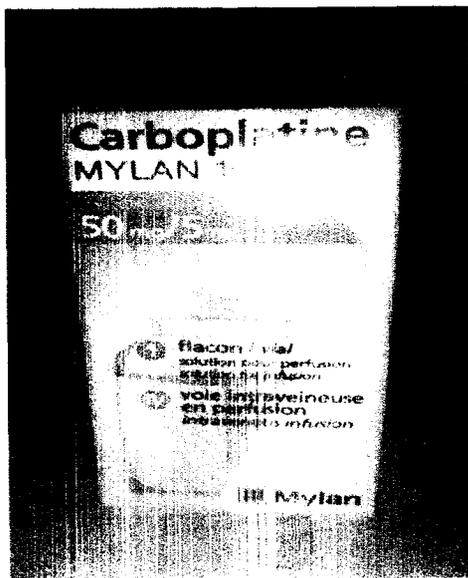
Prévision mensuelle:

ENTREES							SORTIES				
Date d'Entrée	N° Facture	Fournisseur - Labo	Prix	N Lot	Date Peremption	Quantité	Date de sortie	Service destinataire	N Bin	Cumul des sorties	Stock
02.07.15	0401	PCB Magenta		86304	03/15	270					270
							22/07/15	CM	011H	50	220
							04/08/15	CM	311H	50	170
							11/08/15	CM	011H	40	130
							05/03/15	CM	8/H	50	80
							19/08/15	CM	10/H	50	30
							09/04/15	CM	12/H	30	00
											06
04/08/15	15002	PCB Magenta	1439,42	136294	9/15	06	16/08/15	CM	14/H	06	00
											294
04/08/15	13021	PCB Magenta	1126,19	116706	10/16	294	22/04/15	CM	04/30	50	244

ANNEXE VI : Registre de main courante.

**Main
Courante
Mediament
(1)**

**ANNEXE V : Présentation des médicaments complexes du platine :
carboplatine, cisplatine et oxaliplatine.**



ANNEXE VI : Registre de main courante.

**Main
Courante
Mediament
(1)**

Résumé:

La gestion des médicaments en générale et des antitumoraux en particulier, reste des tâches lourdes alloués aux pharmaciens hospitalier.

Pour révéler la situation actuelle de la gestion de ces médicaments antitumoraux , nous avons effectuer une étude au niveau de la pharmacie principale du centre en lutte contre le cancer de Blida qui décrit les étapes essentielles du circuit des complexes du platine en se basant sur les données relative aux : prévisions, entrées et sorties de ces molécules récoltées sur une période de trois années allant du janvier 2013 à décembre 2015 .

En effet, cette étude nous a permis d'identifier certains obstacles qui entravent la bonne gestion des médicaments antitumoraux en milieu hospitalier, à savoir ;

Les pénuries fréquentes, la non concordance des prévisions émises par les services, et en dernier lieu les lacunes de notre système de santé en ce qui concerne le côté réglementaire.

Des recommandations ont été proposées afin de contribuer à l'amélioration de cette gestion et donc de fournir une bonne qualité des soins pour le patient algérien.

Mots clés : Gestion, Médicaments antitumoraux, complexes du platine, pharmacie hospitalière.

Summary

The drug management in general and antitumor in particular, remains the heavy task allocated to hospital pharmacists. To reveal the current situation of the management of these antitumor drugs, we made a thorough study at the main cancer control pharmacy in Blida that describes the essential steps of the complex platinum circuits based on the data on forecasts, inputs and outputs of these molecules harvested on a period of three years ranging from January 2013 to December 2015.

Indeed, in this study we identified some obstacles the right medication management antitumor hospital, namely:

Frequent shortages;

The mismatch forecasts issued by services;

And finally the gaps in our health system as regards to the regulatory side.

Recommendations were proposed to help to improve this management and therefore to provide a good quality of care for the Algerian patient.

Keywords: Management, Antitumor drugs, complex platinum, hospital pharmacy.

Djouah Nesrine

djouahnesrine@hotmail.com

Batoul Zahira

Gizem-mathqzacile@live.fr

laiche achour Afifa

Fifamidou-21@gmail.fr

Résumé:

La gestion des médicaments en générale et des antitumoraux en particulier, reste des tâches lourdes alloués aux pharmaciens hospitalier.

Pour révéler la situation actuelle de la gestion de ces médicaments antitumoraux , nous avons effectuer une étude au niveau de la pharmacie principale du centre en lutte contre le cancer de Blida qui décrit les étapes essentielles du circuit des complexes du platine en se basant sur les données relative aux : prévisions, entrées et sorties de ces molécules récoltées sur une période de trois années allant du janvier 2013 à décembre 2015 .

En effet, cette étude nous a permis d'identifier certains obstacles qui entravent la bonne gestion des médicaments antitumoraux en milieu hospitalier, à savoir ;

Les pénuries fréquentes, la non concordance des prévisions émises par les services, et en dernier lieu les lacunes de notre système de santé en ce qui concerne le côté réglementaire.

Des recommandations ont été proposées afin de contribuer à l'amélioration de cette gestion et donc de fournir une bonne qualité des soins pour le patient algérien.

Mots clés : Gestion, Médicaments antitumoraux, complexes du platine, pharmacie hospitalière.

Summary

The drug management in general and antitumor in particular, remains the heavy task allocated to hospital pharmacists. To reveal the current situation of the management of these antitumor drugs, we made a thorough study at the main cancer control pharmacy in Blida that describes the essential steps of the complex platinum circuits based on the data on forecasts, inputs and outputs of these molecules harvested on a period of three years ranging from January 2013 to December 2015.

Indeed, in this study we identified some obstacles the right medication management antitumor hospital, namely:

Frequent shortages;

The mismatch forecasts issued by services;

And finally the gaps in our health system as regards to the regulatory side.

Recommendations were proposed to help to improve this management and therefore to provide a good quality of care for the Algerian patient.

Keywords: Management, Antitumor drugs, complex platinum, hospital pharmacy.

