

Université de Limoges
Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 1990

Thèse n° 333

Modalités de reconstitution
des cytostatiques injectables
en milieu hospitalier

*Thèse
pour le diplôme d'Etat
de Docteur en Pharmacie*

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 1990
par Alexis Jacquet

Examineurs de la thèse:

M. le Professeur J. Buxeraud.....Président
M. le Professeur J.P. Olivier.....Juge
Mlle. M. Peyronnet.....Juge
Mme. A. Lagarde.....Juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2e Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A Monsieur BUXERAUD, Professeur des Universités, de Chimie Organique et de Chimie Thérapeutique,
qui m'a aidé et encouragé dans l'élaboration de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A Monsieur OLIVIER, Professeur des Universités, de Cancérologie- Radiothérapie - Electroradiologiste des Hôpitaux-
Chef de service,
qui m'a apporté son concours avec disponibilité et bienveillance,
qui m'a fait l'honneur de me juger.
Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de ma reconnaissance.

A Mademoiselle PEYRONNET, Pharmacien des Hôpitaux,
qui m'a fait l'honneur de me juger.

A Madame LAGARDE, Pharmacien des Hôpitaux,
qu'il me soit permis de vous exprimer ici ma reconnaissance et mon profond respect.

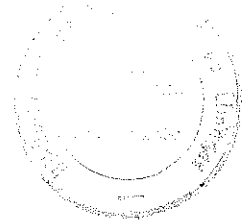
A Caroline,

A mes parents, à ma soeur,
à mon frère,

A mon grand-père paternel,

A tous mes amis.

PLAN



INTRODUCTION

PRINCIPES DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

NOTIONS DE CINETIQUE CELLULAIRE

- I-Cycle cellulaire
- II-Période de repos
- III-Conclusion

CLASSIFICATION DES DROGUES ANTICANCEREUSES

- I-Rappels sur les acides nucléiques
 - A-L'ADN (Acide désoxyribonucléique)
 - B-L'ARN (Acide ribonucléique)
- II-Classification proprement dite
 - A-Produits interférant avec la synthèse des acides nucléiques
 - *Les antimétabolites
 - 1-Les antifoliques
 - 2-Les antipyrimidiques
 - 3-Les antipurines
 - 4-Divers
 - B-Produits agissant sur les acides nucléiques formés
 - *Les agents alkylants et apparentés
 - 1-Les moutardes à l'azote
 - 2-Les éthylènes-imines
 - 3-Les alkyls sulfonates
 - 4-Les nitroso-urées

- 5-Les triazènes
- 6-Procarbazine
- 7-Mitomycine
- 8-Les organoplatines
- *Les agents intercalants
 - 1-Les anthracyclines
 - 2-Les acridines
 - 3-Les ellipticines
 - 4-Les anthraquinones
 - 5-Les actinomycines
- *Les agents scindants
- C-Produits interférant avec la division cellulaire
 - *Les agents tubulo-affines ou antimitotiques
 - 1-Les alcaloïdes de la pervenche
 - 2-Les épipodophyllotoxines
- D-Produits inhibant la croissance cellulaire
- E-Divers

ETUDE DE LA CHIMIORESISTANCE

PHARMACOVIGILANCE GENERALE

- I-Effets secondaires de toxicité immédiate
 - A-Effets locaux
 - 1-L'extravasation accidentelle
 - 2-L'alopécie
 - 3-Toxicité cutanéomuqueuse
 - B-Effets généraux
 - 1-L'anorexie
 - 2-Le retentissement psychique de la chimiothérapie
 - 3-Les nausées et vomissements
 - 4-Les réactions de type allergique

5-Les réactions fébriles

6-Les déficits immunitaires

7-Les complications infectieuses

II-Les atteintes spécifiques et viscérales

A-Hématotoxicité

B-Les troubles de la coagulation

C-La toxicité digestive

D-Hépatotoxicité

E-La toxicité pancréatique

F-Cardiotoxicité

G-Toxicité pulmonaire

H-Toxicité rénale et urinaire

I-Neurotoxicité

J-Effets métaboliques

K-Effets divers

III-Les effets secondaires de toxicité chronique

A-Les risques obstétricaux

B-les risques génétiques

C-les risques oncogènes

IV-Conclusion

PRINCIPES DE POLYCHIMIOTHERAPIE

POSSIBILITES ET LIMITES DE LA CHIMIOTHERAPIE

I-Chimiothérapie et chirurgie

II-Chimiothérapie et radiothérapie

III-Chimiothérapie et immunothérapie

IV-Chimiothérapie et hormonothérapie

CONCLUSION

PRINCIPAUX CYTOSTATIQUES UTILISES AU CHRU DE LIMOGES

FLURO-URACILE

CYCLOPHOSPHAMIDE

DOXORUBICINE

ETOPOSIDE

CYTARABINE

VINCRISTINE

IFOSFAMIDE

VINDESINE

CISPLATINE

PROTOCOLES DE RECONSTITUTION DES CYTOSTATIQUES INJECTABLES AU CHRU DE LIMOGES

EFFETS TOXIQUES LIES A LA MANIPULATION DES ANTICANCEREUX

I-Toxicité des médicaments anticancéreux pour les manipulateurs

A-Toxicité immédiate

B-Toxicité chronique

II-Notions de niveaux d'exposition

A-Niveau d'exposition I

B-Niveau d'exposition II

C-Niveau d'exposition III

ENQUETE SUR LES CONDITIONS DE MANIPULATION DES CYTOSTATIQUES INJECTABLES DANS
LES SERVICES DE SOINS

I-Les services concernés

II-Analyse des réponses

A-Le local de reconstitution

B-Le matériel de travail

C-Le personnel

D-Stockage des cytostatiques

E-Méthodes de travail

F-Attitudes en cas d'accident

G-Traitement des déchets et du matériel contaminé

III-Conclusion

FONCTIONNEMENT DE L'UNITE CENTRALISEE DE LA PHARMACIE CENTRALE DU CHRU
DE LIMOGES

I-Le local

II-L'équipement

A-Le sas

B-La salle de fabrication

1-Etude de la hotte à flux d'air laminaire vertical
de type II A

a-Notion de flux laminaire

b-Les filtres HEPA

c-Principe de fonctionnement et description de
la hotte

2-Inventaire du matériel de fabrication

III-Méthodes de travail

A-Travail préliminaire de fabrication

1-La prescription médicale

2-Vérification des ordonnances

a-Le nom et la signature du prescripteur

- b-L'identification du malade
- c-La surface corporelle du malade
- d-Calcul de la dose réelle à administrer
- e-Choix du solvant et de son volume
- f-Conclusion

3-Elaboration de la feuille de fabrication

- a-Description de la feuille
- b-Choix des différents conditionnements selon leur dose
- c-Calcul du volume à prélever en fonction des concentrations choisies
- d-Choix des contenants

4-Préparation des étiquettes

5-Préparation des plateaux à partir des feuilles de fabrication

6-Nettoyage de la hotte

B-Fabrication proprement dite

- 1-Protocole d'entrée dans la pièce
- 2-Travail sous la hotte
- 3-Etiquetage-Conditionnement des préparations injectables en fonction de la photosensibilité
- 4-Delivrance au service

C-Protocoles de reconstitution

- 1-Reconstitution des produits lyophilisés
- 2-Prélèvement de produits liquides
- 3-Mode d'introduction dans les différents conditionnement
 - a-Conditionnement dans un flacon à perfusion
 - b-Conditionnement dans une poche à perfusion
 - c-Conditionnement dans la seringue même ayant servi à la préparation de l'anticancéreux
 - d-Conditionnement dans une cassette-réservoir
 - e-Conditionnement dans un infusor

IV- Les contrôles

A-Contrôle bactériologique

B-Contrôle des surfaces

C-Contrôle de la hotte

V-Nettoyage

A-De la hotte

B-De la salle

1-Le sol

2-Les paillasses

VI-Traitement des déchets et du matériel contaminé

VII-Conduites à tenir en cas d'incident de manipulation

A-Contamination du plan de travail

1-Cas des liquides

a-Renversement inférieur à 50 ml

b-Renversement supérieur à 50 ml

2-Cas des lyophilisats

B-Projection ou contact cutané

C-Projection oculaire

D-Piqûre malencontreuse

VIII-Conclusion

CONCLUSION GENERALE

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

La peur inspirée par le cancer semble justifiée car, il représente la deuxième cause de mortalité en France, dans la tranche d'âge allant de quarante-cinq à soixante-cinq ans. En raison du vieillissement progressif de la population, une évolution globale de la fréquence des cancers en l'an 2 000, est évidente.

L'appellation de "cancer" désigne toute une série d'affections malignes qui se caractérisent par une prolifération cellulaire autonome monoclonale (parfois polyclonale). Chez un sujet normal, la multiplication cellulaire est sous la dépendance d'un contrôle homéostasique permanent or, la survenue d'un cancer s'expliquerait par un débordement ou un dérèglement du système homéostasique. (24)

Actuellement, il paraît certain que de nombreux produits chimiques et industriels favorisent l'apparition du cancer. Cependant, la cancérogenèse chimique est secondaire à celle provoquée par la pollution industrielle, l'alimentation et certaines thérapeutiques (chimiothérapie anticancéreuse, ...). Parmi les autres facteurs à activité cancérogène, on peut citer les radiations ionisantes, certains virus (tel que celui d'EPSTEIN-BARR), l'alcoolisme et le tabagisme. Enfin, il faut noter, chez l'homme, l'hérédité de certains can-

(c.f Fig.1) (55)

Le fondement du diagnostic d'un cancer repose sur l'étude anatomo-pathologique des tumeurs. Celle-ci permet, en effet, d'indiquer:

- le caractère de malignité de la masse tumorale
- le type de prolifération cellulaire concernée
- le degré d'extension

(- FIGURE 1 -)

- PROPORTION DES DECES PAR CANCERS ATTRIBUABLES A DIVERS FACTEURS -

TABAC.....	30 (25 - 40)
ALCOOL.....	3 (2 - 4)
ALIMENTATION.....	35 (10 - 70)
ADDITIFS ALIMENTAIRES.....	1 (-5 - 2)
REPRODUCTION ET COMPORTEMENT SEXUEL.....	7 (1 - 13)
PROFESSION.....	4 (2 - 8)
POLLUTION.....	2 (1 - 5)
PRODUITS INDUSTRIELS.....	1 (1 - 5)
MEDICAMENTS ET PROCEDES MEDICAUX.....	1 (0,5- 3)
FACTEURS GEOPHYSIQUES.....	3 (2 - 4)
INFECTION.....	10?(1 - ?)

Les chiffres représentent le pourcentage de décès par rapport au total des décès par cancer. Le premier chiffre correspond à l'évaluation la plus probable, les chiffres entre parenthèses indiquant les estimations extrêmes.

Elle joue, donc, un grand rôle au niveau du dépistage et de la prévention du cancer (mise en évidence de certaines lésions suspectées précancéreuses). D'ailleurs, l'intérêt de la précocité du diagnostic se comprend aisément car, plus la masse tumorale est volumineuse, moins elle est chimiosensible. (7)

L'autopalpation des seins chez la femme, l'examen systématique du col de l'utérus avec réalisation de frottis vaginaux, le toucher rectal chez l'homme, la lutte contre l'éthylisme et le tabagisme représentent les cinq points d'impact essentiels de la prévention anticancéreuse. (24)

Malgré tous les progrès thérapeutiques actuels, le cancer fait encore partie des maladies dont le taux de guérison définitive est assez faible. En règle générale, on associe fréquemment la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie anticancéreuse.

Il faut également souligner, l'intérêt de l'hormonothérapie dans le traitement de certains cancers hormono-dépendants tels que les cancers du sein, du col de l'utérus et de la prostate. Enfin, la dernière-née de la thérapie anticancéreuse proprement dite, l'immunothérapie, peut dans certaines conditions potentialiser l'effet de la chimiothérapie. (28)

Dans un premier temps, quelques rappels sur les bases théoriques et pratiques de la chimiothérapie s'imposent. Ceux-ci permettront:

-d'une part d'étudier les agents anticancéreux disponibles sur le marché (sans envisager les modificateurs du comportement biologique tels qu'interférons, interleukines, ...)

-d'autre part d'insister sur leur importante toxicité

Puis la deuxième partie traitera de manière détaillée les dix cytostatiques injectables représentant la plus grande consommation au niveau du CHRU de Limoges.

Enfin, la dernière partie, complétée par l'analyse d'un questionnaire portant sur les conditions de manipulation des cytostatiques dans les services de soins du CHRU, sera consacrée à l'étude du fonctionnement au quotidien de l'unité centralisée pharmaceutique avec, en particulier, une description des procédures à appliquer lors d'une reconstitution de cytostatiques.

*Principes de
la chimiothérapie anticancéreuse*

En 1948, la chimiothérapie anticancéreuse fait ses premiers pas avec l'aminoptérine, première drogue antitumorale utilisée avec succès par un certain Farber. Son mécanisme d'action était identique à celui du méthotrexate (analogue de l'acide folique).(20)

D'abord considérée comme un adjuvant à la chirurgie et à la radiothérapie, la chimiothérapie sut prendre en trente ans, une place beaucoup plus spécifique dans le traitement des maladies néoplasiques.

Le but visé par cette thérapeutique est l'élimination des cellules cancéreuses afin d'éviter les rechutes ou la formation de métastases. On peut l'utiliser, soit après un traitement chirurgical ou une radiothérapie pour les tumeurs solides, soit d'emblée pour les tumeurs diffuses (leucémies,...).(23)

Malgré l'obtention de résultats très encourageants, le nombre d'échecs observés de nos jours n'est pas négligeable.

NOTIONS DE CINÉTIQUE CELLULAIRE

I-CYCLE CELLULAIRE:

La prolifération cellulaire s'effectue par division rapide de chaque cellule selon un processus en plusieurs étapes que l'on appelle "CYCLE CELLULAIRE".

On entend par cycle cellulaire, l'ensemble des événements métaboliques strictement enchaînés les uns aux autres, qui conduisent une cellule de la mitose dont elle provient à la mitose suivante où elle donnera deux cellules-filles.(42)

Selon la prédominance des synthèses qui s'effectuent pendant cette période, quatre phases peuvent être schématiquement distinguées:

*PHASE G1 correspondant à une période de croissance durant laquelle on observe un accroissement du noyau et du cytoplasme. Cette phase représente 30 à 40 % du temps de génération et se traduit par d'actives synthèses d'ARNm et de protéines.

*PHASE S où l'on assiste à la synthèse de l'ADN et des histones. Il en résulte un dédoublement des chromosomes qui se trouvent en complète extension à ce stade. La duplication du matériel héréditaire se produit lors de cette phase qui dure 30 à 50 % du temps de génération.

*PHASE G2 ou phase préparatoire à la mitose (synthèse des différentes enzymes ainsi que des protéines structurales nécessaires au phénomène de la mitose).

*PHASE M (M pour mitose qui occupe 5 à 10 % de la durée du cycle) On appelle mitose, la division d'une cellule eucaryote en deux cellules-filles dont chaque noyau possède le même nombre et les mêmes types de chromosomes que ceux de la cellule-mère.

Bien que la mitose soit un phénomène continu, on la divise arbitrairement en quatre phases:

-LA PROPHASE: visualisation progressive des chromosomes et disparition de l'enveloppe nucléaire.

-LA METAPHASE:édification du fuseau et positionnement des chromosomes dans le plan équatorial du noyau.

-L'ANAPHASE:séparation des chromatides et migration vers les pôles opposés.

-LA TELOPHASE:formation d'une enveloppe nucléaire autour des chromosomes de chaque cellule-fille et réapparition des nucléoles.

N.B-La cytokinèse ou clivage du cytoplasme accompagne souvent la mitose.Il faut savoir que la période qui sépare deux mitoses successives (phases G₁,S et G₂) est appelée "INTERPHASE".

II-PERIODE DE REPOS:(7)

Après la phase M,les cellules peuvent suspendre momentanément toute activité métabolique.Toutefois,elles sont susceptibles de la reprendre à tout moment sous l'influence de facteurs encore souvent mal connus.Ces cellules quiescentes sont dites en phase de repos ou phase G₀.

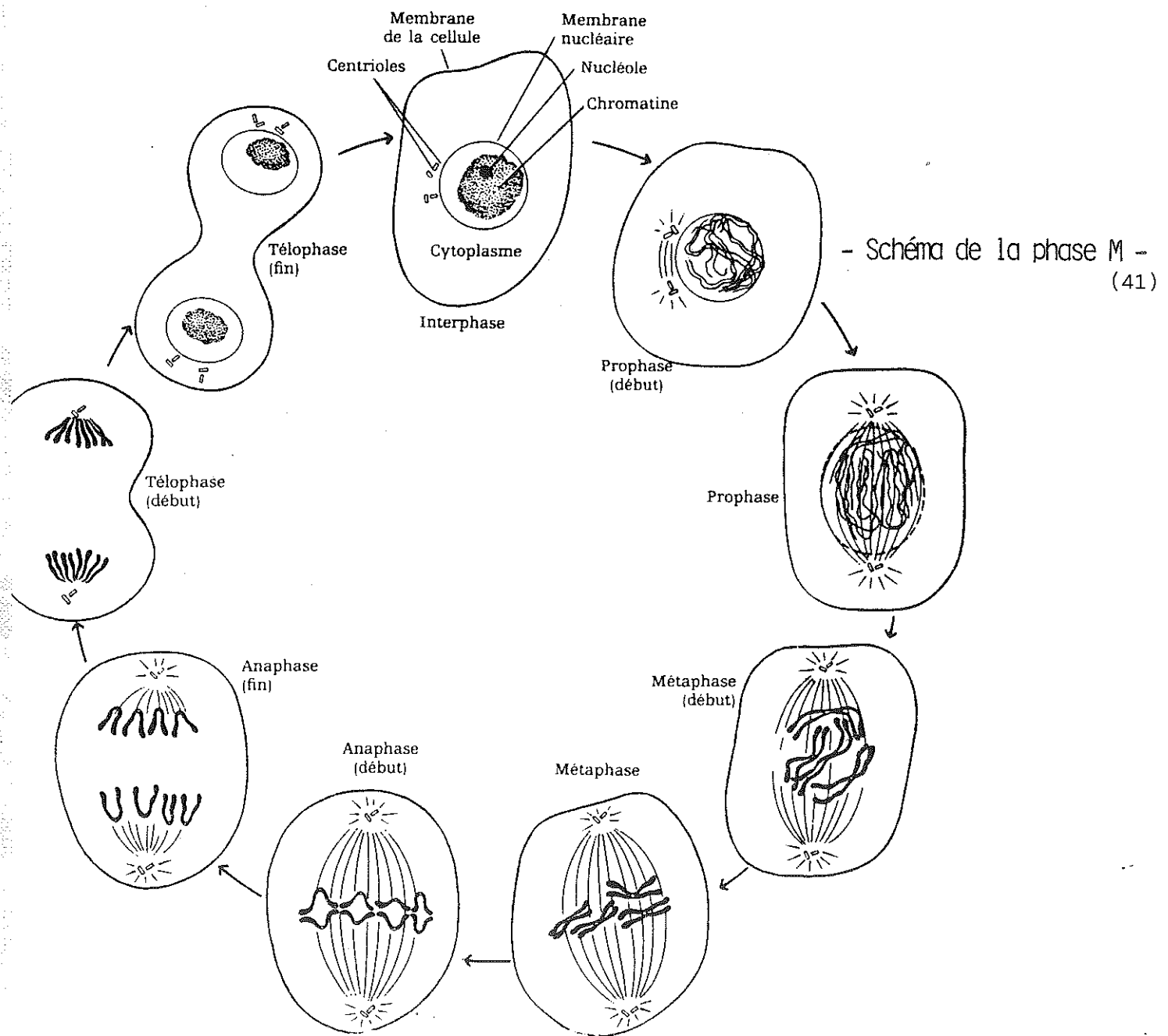
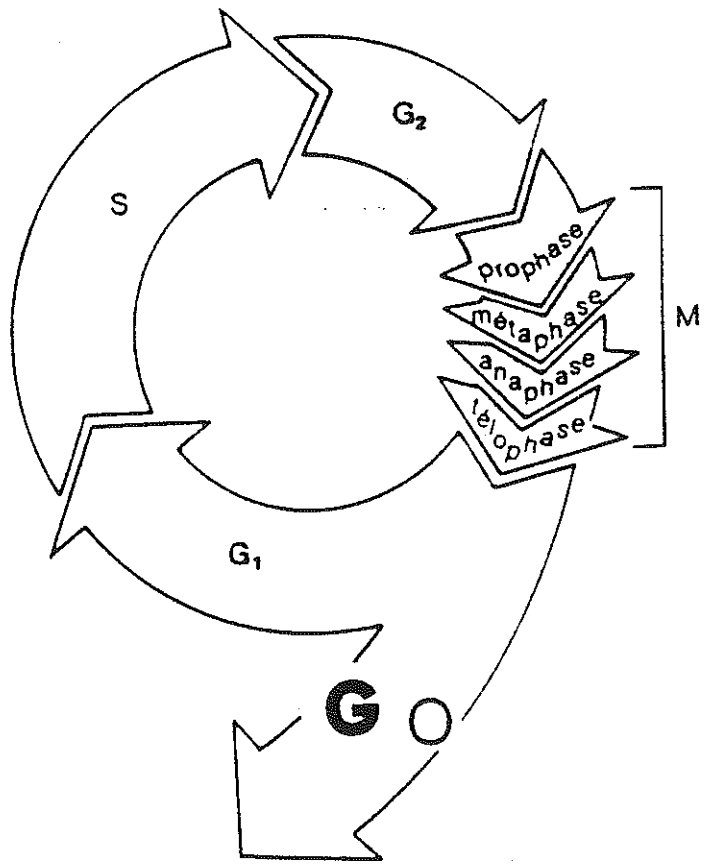
(c.f Fig.1)

III-CONCLUSION:

En fait,la croissance d'une tumeur résulte de trois phénomènes:

FIGURE 1-

- Schéma du cycle cellulaire -
(42)



- le temps de cycle cellulaire
- le pourcentage de cellules dans le cycle
- le coefficient de pertes cellulaires

D'autre part, il faudra toujours tenir compte du micro-environnement tumoral puisque les grosses tumeurs, qui sont moins vascularisées que les petites, sont obligatoirement moins chimiosensibles.

CLASSIFICATION DES DROGUES ANTICANCEREUSES

Il est difficile d'élaborer une classification homogène du grand nombre de drogues anticancéreuses actuellement disponibles, vu l'existence de la grande diversité de formules chimiques. Les origines de ces substances naturelles ou synthétiques sont également très variées et une classification basée sur ce critère est sans grand intérêt. Ainsi, il semblait beaucoup plus pratique de classer ces médicaments selon leurs principaux mécanismes d'action cellulaire. La plupart des cytostatiques vont exercer leur activité antitumorale en agissant directement ou indirectement avec l'ADN.

I-RAPPELS SUR LES ACIDES NUCLEIQUES: (42)

Les acides nucléiques sont des polymères de nucléotides. Ces complexes moléculaires comprennent chacun trois parties:

- un phosphate
- un pentose
- une base azotée

A-L'ADN (acide désoxyribonucléique):

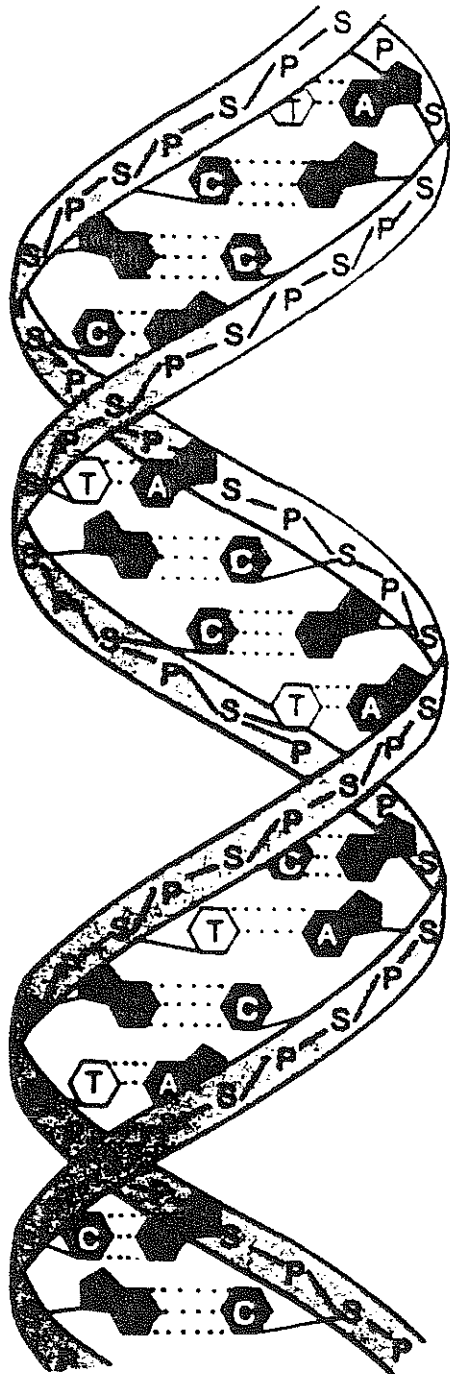
Son rôle est de conserver et de transférer l'information génétique. L'unité monomérique de l'ADN est composée:

- d'acide phosphorique
- d'une molécule de désoxyribose
- d'une base azotée appartenant au groupe des purines(adénine ou guanine) ou au groupe des pyrimidines (thymine ou cytosine)

Les molécules d'ADN sont différentes d'une espèce à l'autre, mais chez toutes, on retrouve toujours un nombre de purines égal à celui des pyrimidines (soit autant d'adénines que de thymines et autant de guanines que de cytosines).

La structure de l'ADN correspond à une double hélice formée de deux chaînes antiparallèles, solidarisées par des liaisons hydrogènes entre les paires de bases complémentaires (adénine-thymine et guanine-cytosine). Ce modèle permet d'expliquer la réplication des deux chaînes, car une double hélice ne peut se former qu'entre deux brins rigoureusement complémentaires.

(c.f Fig.2)



- FIGURE 2 - (42)

-Structure de l'ADN-

- FIGURE 3 - Comparaison entre l'ADN et l'ARN - (43)

	ADN	ARN
<i>Fonction</i>	Gènes; contrôle de la synthèse des protéines	Aide l'ADN à synthétiser les protéines
<i>Sucre</i>	Désoxyribose	Ribose
<i>Bases</i>	Adénine, guanine, thymine, cytosine	Adénine, guanine, uracile, cytosine
<i>Structure</i>	Deux brins reliés par les bases; enroulement hélicoïdal	Un seul brin non hélicoïdal

B-L'ARN (acide ribonucléique):

La molécule d'ARN diffère de la molécule d'ADN en plusieurs points:

- elle ne comporte qu'un seul brin hélicoïdal
- son pentose est une molécule de ribose
- l'uracile remplace la thymine

Il existe plusieurs types d'ARN qui sont l'ARN messager(ARNm), l'ARN de transfert(ARNt) et l'ARN ribosomique(ARNr). Ils jouent un rôle dans l'expression de l'information génétique de l'ADN.

(c.f Fig.3)

II-CLASSIFICATION PROPREMENT DITE:(7,28,46)

A-PRODUITS INTERFERANT AVEC LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLEIQUES:

(c.f Fig.11)

*Les Antimétabolites:

(c.f Fig.4)

Ce sont des médicaments ayant une structure analogue à celle des métabolites et des coenzymes responsables de la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines. Ils agissent par inhibition compétitive.

On distingue:

1-LES ANTIFOLIQUES:

.METHOTREXATE^{*} (MTX)

Il inhibe la folate réductase et la di-

hydrofolate réductase. L'acide dihydrofolique et l'acide tétrahydrofolique ne peuvent, donc, plus se former. Or, ce dernier est un donneur de groupements monocarbonés (CH_3 et CHO) permettant la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques.

2-LES ANTIPYRIMIDIQUES:

.FLUORO 5-URACILE (FLUORO-URACILE* -5 FU)

Il agit après biotransformation en fluoro 5-désoxyuridine monophosphate (F-dUMP).

(c.f deuxième partie p.64)

.FLUOXURIDINE (5 FUDR)

.CYTARABINE (ARACYTINE* -ARA-C)

(c.f deuxième partie p.79)

3-LES ANTIPURINES:

.MERCAPTOPURINE (PURINETHOL* -6 MP)

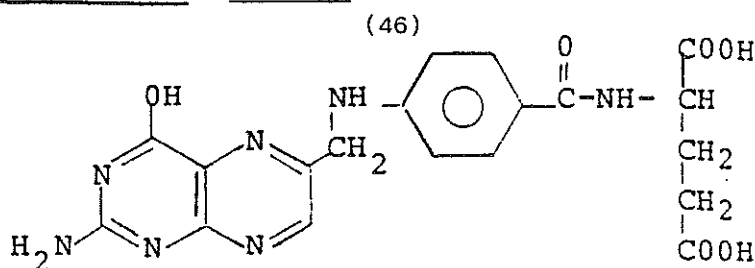
Ce médicament a une structure analogue à celle de l'acide inosinique responsable de la biosynthèse de l'adénine et de l'hypoxanthine.

.THIOGUANINE (LANVIS* -TG)

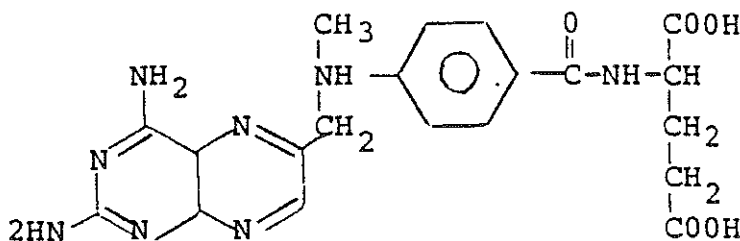
C'est un analogue structural de la guanine.

ANTIMETABOLITES (FIGURE 4)

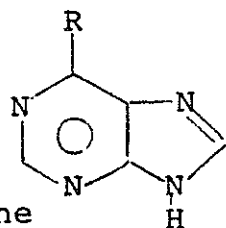
Acide folique



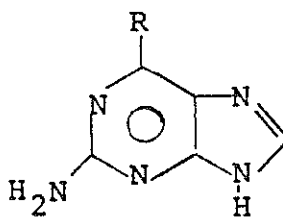
Méthotrexate = METHOTREXATE *



NH₂ : Adénine

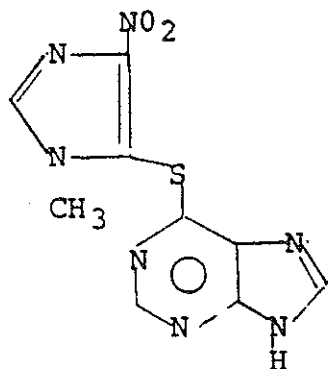


SH : Mercaptopurine

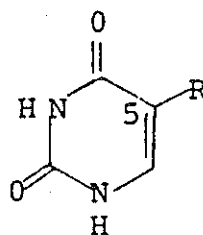


R = OH : Guanine

R = SH : Thioguanine



Azathioprine = IMUREL *

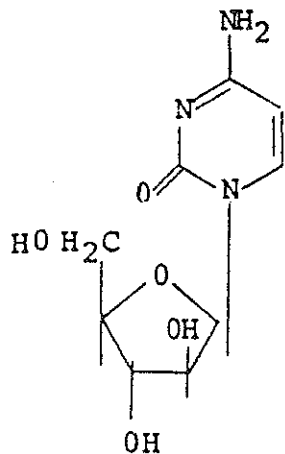


R

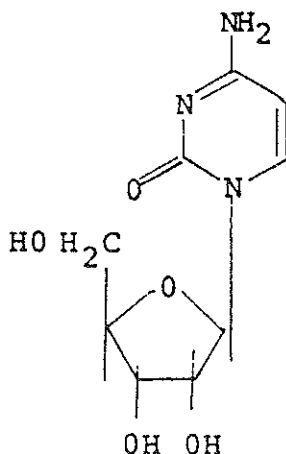
H : Uracile

CH₃ : Thymine

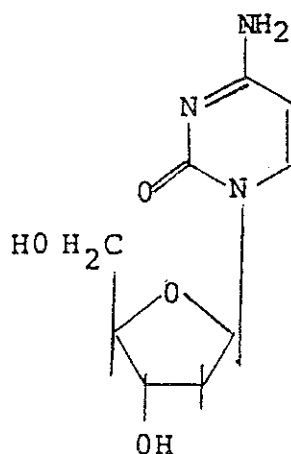
F : Fluorouracile = FLUORO-URACILE *



Cytarabine = ARACYTINE *



Cytidine



Desoxycytidine

.AZATHIOPRINE (IMUREL^{*} -AZT)

Tout en étant un métabolite des purines, c'est également un immuno-dépresseur (greffe d'organes).

4-DIVERS:

(c.f Fig.10.)

.HYDROXYUREE (HYDREA^{*} -HUR)

Il inhibe la ribonucléotide réductase et empêche donc, la synthèse des désoxyribonucléotides. C'est un agent spécifique de la phase S du cycle cellulaire.

B-PRODUITS AGISSANT SUR LES ACIDES NUCLEIQUES FORMES:

(c.f Fig.11)

*Les agents alkylants et apparentes:

(c.f Fig.5 et 6)

Leurs effets sont connus depuis l'utilisation des moutardes à l'azote durant la première guerre mondiale. Ils représentent les premiers agents de la chimiothérapie moderne. Ce sont des substances de nature chimique très variée qui vont se fixer sur l'ADN:

-soit au niveau des bases (guanine) qui se trouvent ainsi modifiées

-soit au niveau des groupements phosphates

Des groupements alkyls vont donc remplacer les liaisons hydrogènes existants entre les deux chaînes d'ADN d'où l'altération de la réplication de l'ADN.

Les principaux agents alkylants sont:

1-LES MOUTARDES A L'AZOTE:

.CHLORMETHINE (CARYOLYSINE^{*} -H₂N)

.LES OXAZOPHORINES:

-CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN^{*} -CPA)

-IFOSFAMIDE (HOLOXAN^{*})

-MAFOSFAMIDE (ASTA-Z^{*})

.MELPHALAN (ALKERAN^{*} -LPAM)

.CHLORAMBUCIL (CHLORAMINOPHENE^{*} -CLB)

2-LES ETHYLENES-IMINES:

.TRIETHYLENE MELAMIME

.THIOTHEPA^{*}

.ALTRETAMINE (HEXASTAT^{*} -HMM) (c.f Fig.10)

3-LES ALKYL SULFONATES:

.BUSULFAN (MISULBAN^{*} -BUS)

4-LES NITROSO-UREES:

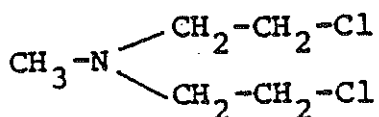
.CARMUSTINE (BICNU^{*} -BCNU)

.LOMUSTINE (BELUSTINE^{*} -CCNU)

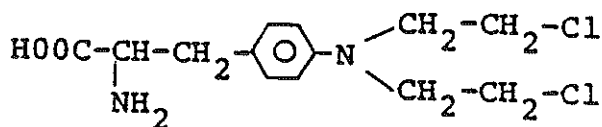
.STREPTOZOCINE (ZANOSAR^{*} -STZ)

.FOTEMUSTINE (MUPHORAN^{*})

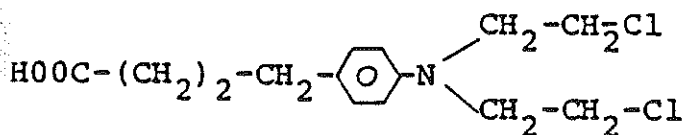
- AGENTS ALKYLANTS - (FIGURE 5)
(46)



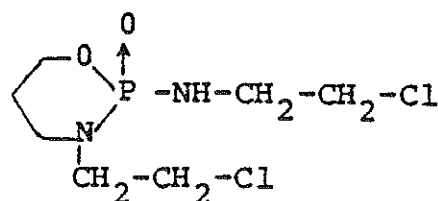
Chlorméthine = CARYOLYSINE *



Melphalan = ALKERAN *

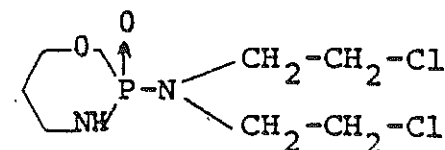


Chlorambucil = CHLORAMINOPHENE *

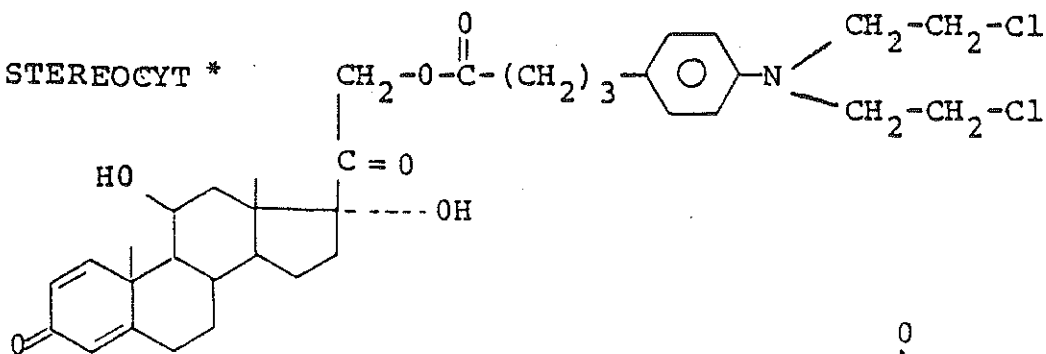


Ifosfamide = HOLOXAN *

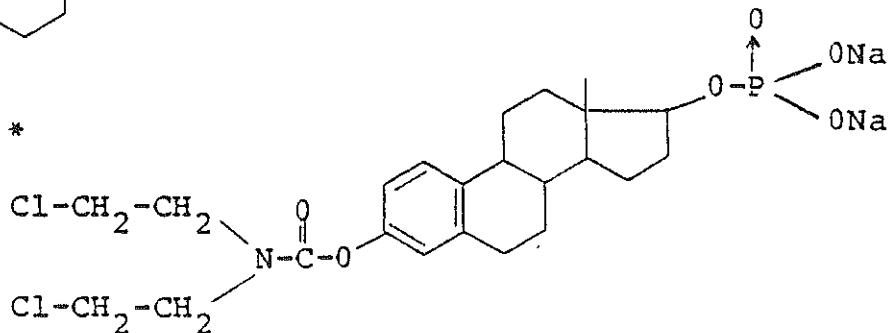
Cyclophosphamide = ENDOXAN *



Prednimustine = STEREOCYT *

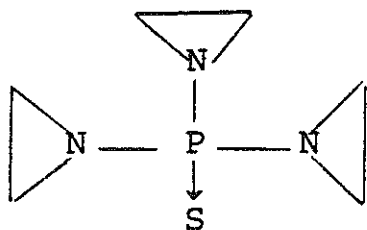


Estramustine = ESTRACYT *

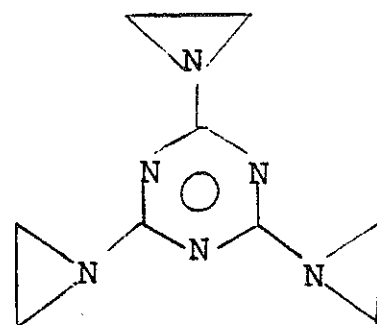


- FIGURE 6 -

Ethylènimines



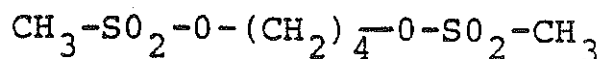
Thiotepe = THIOTEPA *



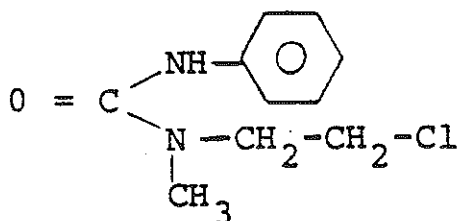
Tretamine = TEM *

Ester sulfonique

Busulfan = MISULBAN *

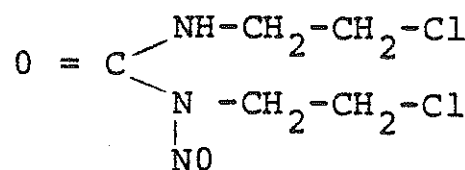


AUTRES AGENTS ALKYLANTS

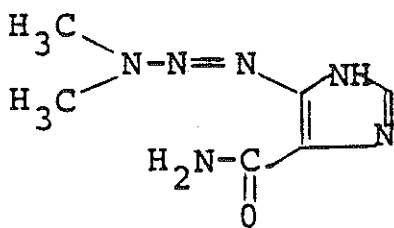


Lomustine (CCNU) = BELUSTINE *

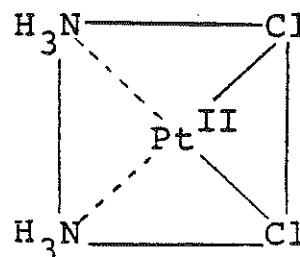
(46)



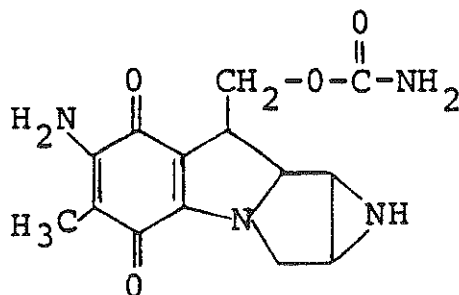
Carmustine = BICNU *



Dacarbazine = DETICENE *



Cisplatin = CISPLATYL *



Mitomycin = AMETYCINE *

5-LES TRIAZENES:

.DACARBAZINE (DETICENE^{*} -DTIC)

6-PROCARBAZINE (NATULAN^{*} -PCZ)

(c.f Fig.10)

7-MITOMYCINE (AMETYCINE^{*} -MTC)

8-LES ORGANOPLATINES:

.CISPLATINE (CISPLATYL^{*} -CDDP)

.CARBOPLATINE (PARAPLATINE^{*} -CBDCA)

*Les agents intercalants:

(c.f Fig.7 et 8)

Ces substances s'associent également à l'ADN mais en s'intercalant entre deux base azotées consécutives, ce qui provoque:

- l'altération de la réplication et de la transcription
- des cassures au niveau des chaînes d'ADN

1-LES ANTHRACYCLINES:

Ce sont des antibiotiques.

.ACLARUBICINE (ACLACINOMYCINE^{*} -ACMA)

.DAUNORUBICINE (CERUBIDINE^{*} -DNR)

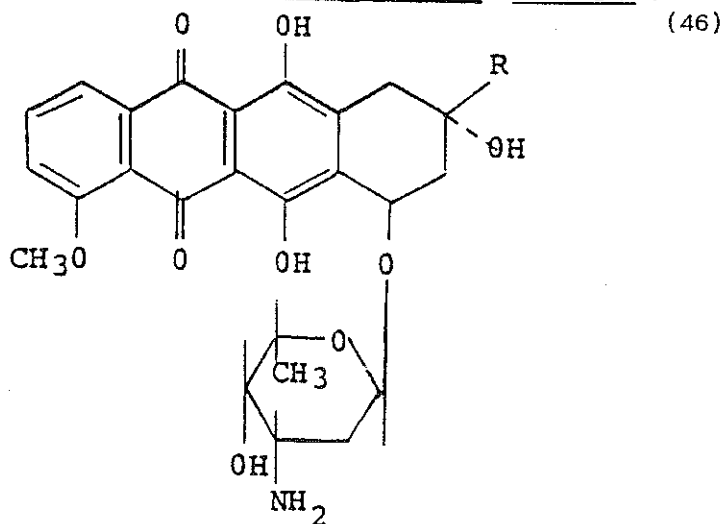
.DOXORUBICINE (ADRIBLASTINE^{*} -ADR)

.EPIRUBICINE (FARMORUBICINE^{*} -EDOX)

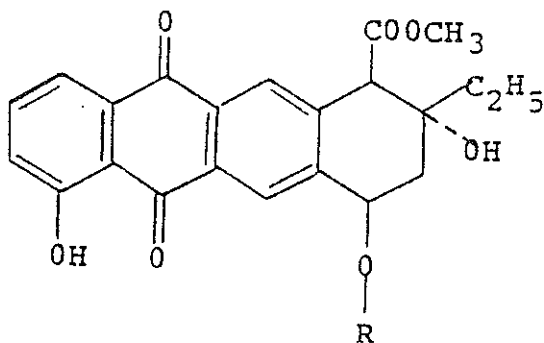
.ZORUBICINE (RUBIDAZONE^{*} -RBZ)

.PIVARUBICINE (THEPRUBICINE^{*})

AGENTS INTERCALANTS (FIGURE 7)



<u>D.C.I.</u>	<u>SPECIALITE</u>	<u>R</u>
Daunorubicine	CERUBIDINE *	CH ₃
Doxorubicine (Adriamycine)	ADRIBLASTINE *	CH ₂ OH
Zorubicine	RUBIDAZONE *	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$



R = (L-rhodamine-desoxy-2 L-fucose-L-cinérulose A)
. Aclarubicine = ACLACINOMYCINE *

2-LES ACRIDINES:

.AMSACRINE (AMSIDINE^{*} -AMSA)

3-LES ELLIPTICINES:

.ELLIPTINIUM ACETATE (CELIPTIUM^{*} -NMHE)

4-LES ANTHRAQUINONES:

.MITOXANTRONE (NOVANTRONE^{*} -MITX)

5-LES ACTINOMYCINES:

.ACTINOMYCINE D (LYOVAC-COSMEGEN^{*} -ACT-D)

*Les agents scindants:

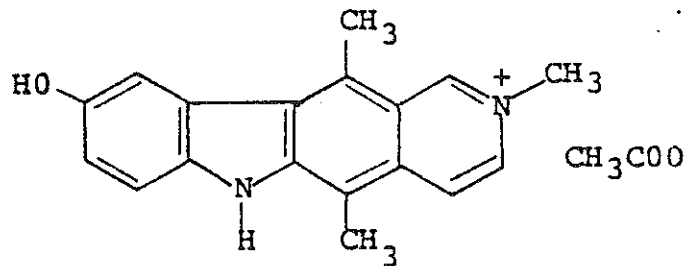
.BLEOMYCINE^{*} (BLM)

Cet anticancéreux a la capacité de scinder les molécules d'ADN isolées ou contenues dans des cellules intactes. Le point d'impact de la réaction semble se situer au niveau de la liaison N-glycosidique unissant la thymine au désoxyribose. Après rupture de cette liaison, la thymine est éliminée et un groupement aldéhyde libre se forme au niveau du pentose. La liaison phosphodiester est ensuite rompue spontanément.

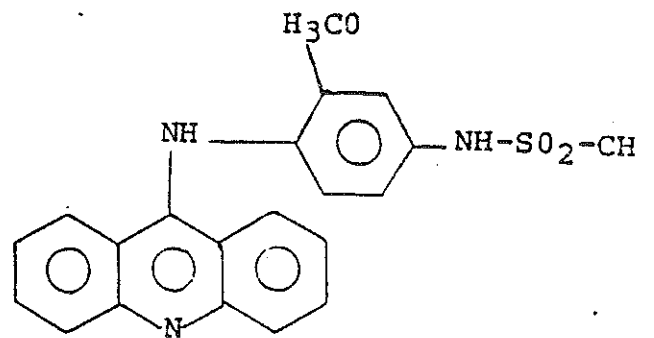
Ce mécanisme d'action s'apparente, par certains aspects, aux effets des radiations ionisantes sur l'ADN.

(FIGURE 8) AGENTS INTERCALANTS (suite) -
(46)

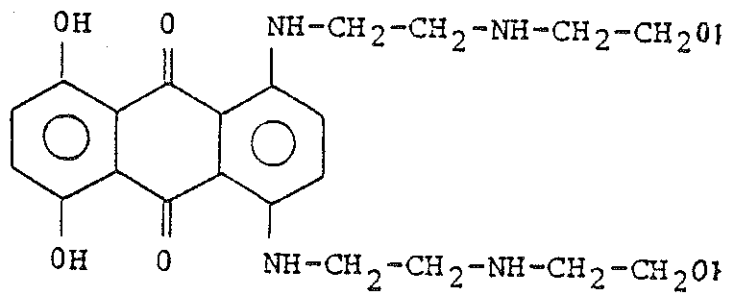
Acétate d'Elliptinium = CELIPTIUM *



msacrine = AMSIDINE *



itoxantrone = NOVANTRONE *



C-PRODUITS INTERFERANT AVEC LA DIVISION CELLULAIRE:

(c.f Fig.9 et 11)

*Les agents tubulo-affines ou antimitotiques:

1-LES ALCALOIDES DE LA PERVENCHE:

- .VINCRISTINE (ONCOVIN^{*} -VCR)
- .VINBLASTINE (VELBE^{*} -VLB)
- .VINDESINE (ELDISINE^{*} -VDS)
- .VINOELBINE (NAVELBINE^{*})

2-LES EPIPODOPHYLLOTOXINES:

- .ETOPOSIDE (VEPESIDE^{*} -VP 16)
- .TENIPOSIDE (VEHEM^{*} -VM 26)

D-PRODUITS INHIBANT LA CROISSANCE CELLULAIRE:

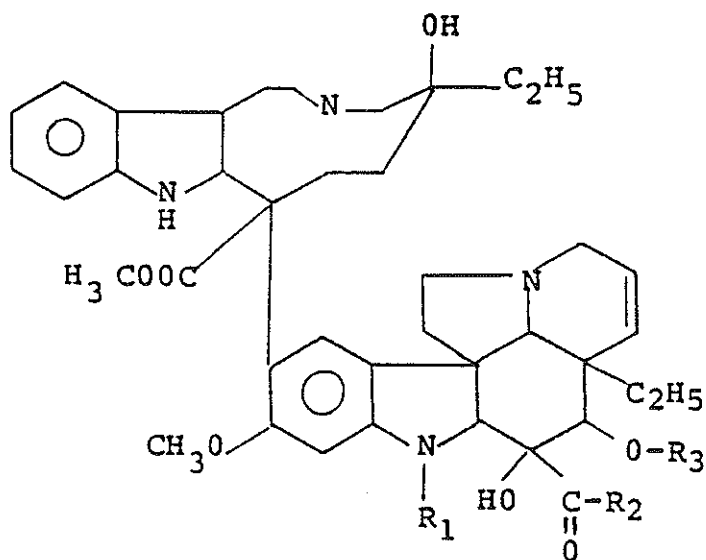
(c.f Fig.11)

- .L-ASPARAGINASE (KIDROLASE^{*} -L-Asp)

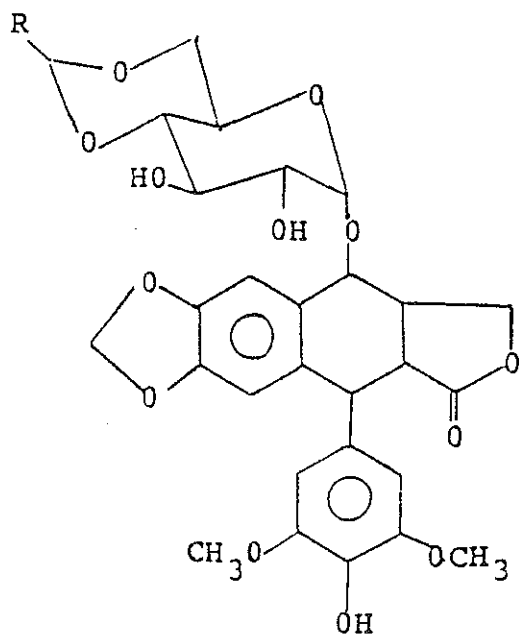
Cette enzyme hydrolyse l'asparagine, acide aminé indispensable pour la croissance des cellules leucémiques, or les cellules tumorales sont incapables de la synthétiser puisqu'elles sont dépourvues d'asparagine synthétase (ce qui n'est pas le cas des cellules saines).

INHIBITEURS DE LA MITOSE (FIGURE 9)

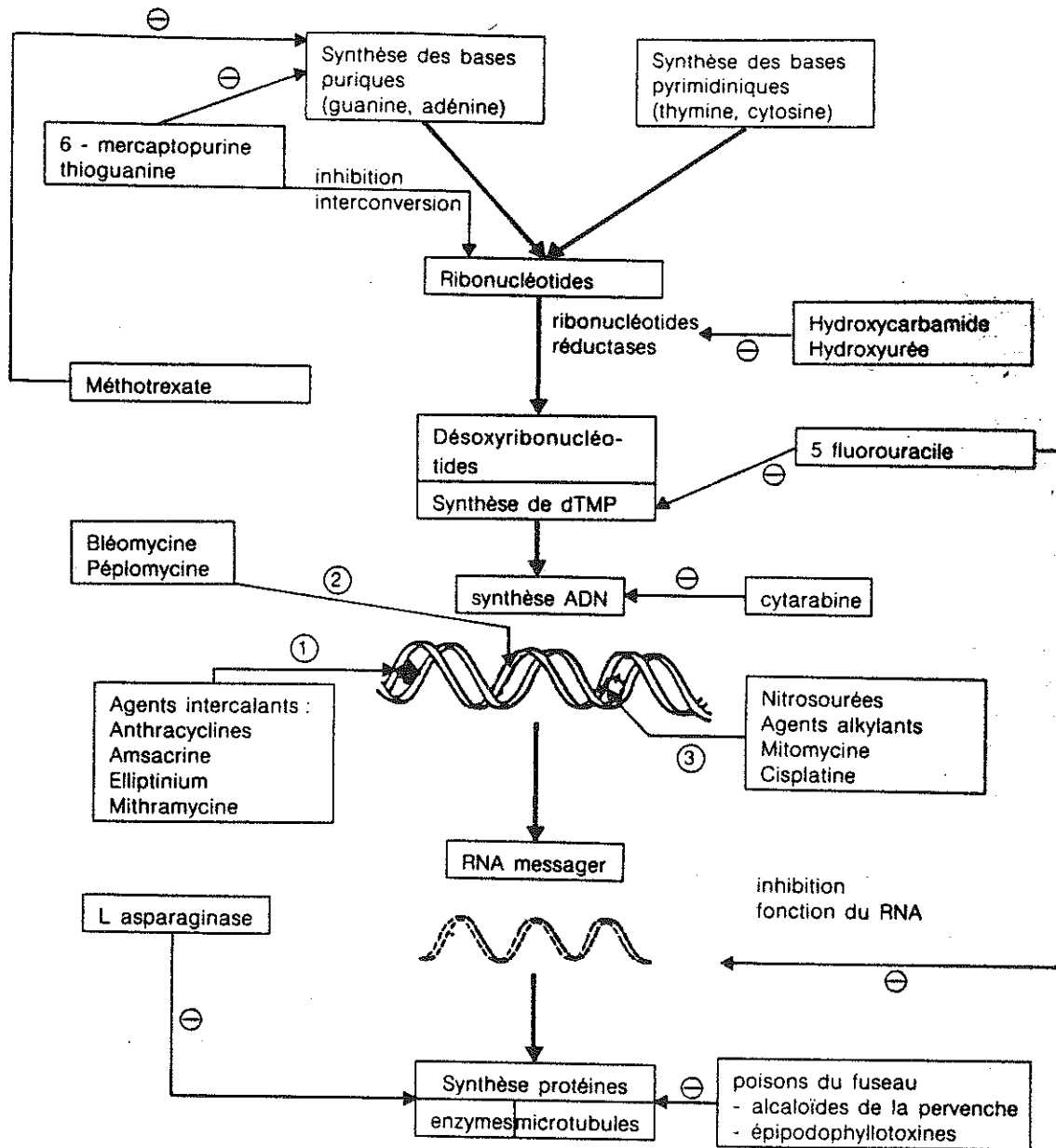
(46)



<u>D.C.I.</u>	<u>SPECIALITE</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
Vinblastine	VELBE *	CH ₃	OCH ₃	COCH ₃
Vincristine	ONCOVIN *	CHO	OCH ₃	COCH ₃
Vindesine	ELDESINE *	CH ₃	NH ₂	H



<u>D.C.I.</u>	<u>SPECIALITE</u>	<u>R</u>
Téniposide	VEHEM *	
Etoposide	VEPESIDE *	CH ₃



- FIGURE 11 -

- MODE D'ACTION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX AU NIVEAU CELLULAIRE -

(14)

dTMP: Désoxythymidine monophosphate

1-intercalation

2-endommagement et prévention de la réparation, fragmentation ADN

3-Alkylation, pontage intercaténaire

E-DIVERS:

.MITOGUAZONE (METHYL-GAG^{*})

(c.f Fig.10)

Elle inhibe la synthèse de la spermidine en inactivant la S-adénosylméthionine décarboxylase.

ETUDE DE LA CHIMIORESISTANCE (30,33)

L'existence de résistance de novo ou acquise, constitue le principal écueil de la chimiothérapie. Le taux de réponses à un traitement, pour un type tumoral donné, atteint rarement 50 %.

La chimiorésistance peut être primaire (adénocarcinomes coliques, mélanomes malins) ou le plus souvent secondaire (cancer bronchique à petites cellules, cancer du sein métastatique).

Les principaux facteurs de chimiorésistance sont:

- une dose inefficace
- une modification du micro-environnement empêchant l'accès de la drogue à la tumeur
- l'inadaptation du médicament à la cinétique de croissance de la tumeur
- l'utilisation d'une combinaison de drogues antagonistes

La naissance et le développement d'une résistance s'explique par une mutation qui se produit toutes les 10^5 ou 10^6 cellules. Celle-ci provoque donc, l'expression ou l'amplification d'un gène gouvernant un mécanisme de résistance.

Cette mutation se transmet à la descendance et les cellules mutées sont épargnées par le traitement qui tue uniquement les cellules tumorales sensibles. Ainsi, au bout d'un certain temps, les cellules résistantes représenteront l'unique population cellulaire de la tumeur.

Actuellement, les moyens dont dispose le chimiothérapeute, pour pallier ces phénomènes de résistance cellulaire, sont peu nombreux. La voie la plus prometteuse semble se porter vers la recherche d'analogues structuraux ou de nouveaux médicaments n'ayant pas de résistance croisée avec ceux utilisés de nos jours.

En comparaison avec l'antibiogramme des bactériologistes, un antimitogramme permettant de connaître la chimiosensibilité individuelle des tumeurs humaines a fait l'objet de nombreuses expériences. Toutefois, ces espoirs n'ont pu être concrétisés, car peu de tumeurs sont capables de croître in vitro.

PHARMACOVIGILANCE GENERALE (11,51)

Pour une chimiothérapie efficace, il faut tenir compte de :

- la dose de médicament à administrer
- la pharmacocinétique des anticancéreux
- leur mode d'administration
- la périodicité des cures
- l'apparition éventuelle de chimiorésistance

La grossesse représente une contre-indication majeure à tout traitement anticancéreux (tératogénicité).

Cependant, une chimiothérapie peut être instaurée pendant une grossesse déjà en cours, en raison de la gravité de la pathologie.

Quant aux effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse, ils représentent souvent le facteur limitant de cette thérapeutique. Contrairement aux antibiotiques qui agissent de façon assez sélective sur les micro-organismes pathogènes, les substances anticancéreuses sont peu sélectives et exercent une toxicité importante sur les cellules saines (en particulier sur les tissus à renouvellement rapide tels que les muqueuses digestives, le tissu hématopoïétique, les follicules pileux).

Ce sont donc des substances qui posent le problème des effets secondaires par leur nature même, car leur zone thérapeutique est très étroite. En fait, la chimiothérapie s'effectue généralement en zone toxique. (28)

I-EFFETS SECONDAIRES DE TOXICITE IMMEDIATE:

A-EFFETS LOCAUX:

1-L'extravasation accidentelle:

Elle conduit à l'apparition d'escarres. Le traitement doit être immédiat par injection de corticoïdes et application de compresses chaudes.

En cas de nécrose étendue et d'ulcérations, la greffe cutanée devient nécessaire. On peut éviter ces ennuis en injectant des produits dans la tubulure d'une perfusion, puis en lavant la veine avec du serum glucosé isotonique.

*Substances concernées:

- adriamycine
- alcaloïdes de la pervenche
- anthracyclines

2-L'alopécie:

La toxicité capillaire est fréquente. Elle entraîne, non seulement la perte des cheveux, mais également celle de tous les poils. Malgré sa faible gravité, cet effet secondaire est très difficilement supporté par les femmes sur le plan psychologique.

Cet incident peut être prévenu par l'utilisation de casques réfrigérés avec un garrotage aussi serré que possible. Le port de prothèses (perruques), rembourrées par la sécurité sociale, permet de pallier en partie le traumatisme psychique du malade.

Malgré tout, la repousse des cheveux est quasi-constante deux à trois mois après le traitement.

*Substances concernées:

- adriamycine
- alcaloïdes de la pervenche
- cyclophosphamide

(c.f Fig.12)

- FIGURE 12 -(16)

- Substances anticancéreuses à toxicité capillaire -

		Fréquence	Caractéristiques
Actinomycine D Amsacrine	<i>Lyovac</i> <i>Amsidine</i>	11 %	alopécie progressive aspect quelquefois précoce (24 h)
Bléomycine	<i>Bléomycine</i>	10 à 15 % ++	alopécie progressive sur- venant après 1 à 3 de trai- tement
Cyclophosphamide Ifosfamide	<i>Endosan</i> <i>Holoxan</i>	> 50 %	alopécie progressive souvent complète à dose forte 50 mg/ kg mais possible à dose plus faible.
Méthotrexate	<i>Méthotrexate</i> <i>Spécia</i> <i>Ledertrexate</i>	+	
Daunorubicine Doxorubicine	<i>Cérubidine</i> <i>Adriblastine</i>	? 90 %	alopécie survenant brutale- ment entre le 15 ^e et le 18 ^e jour.
Pervenche (dérivés de)	<i>Oncovin</i> <i>Véhem</i> <i>Velbe</i> <i>Eldésine</i> <i>Vépéside</i>	+ + + +++ ++	alopécie progressive sur- venant 3 semaines après le début du traitement

3-Toxicité cutané-muqueuse:

Devant la survenue fréquente de stomatites et de mucites pouvant aller jusqu'à la nécrose, une hygiène buccale particulièrement stricte est conseillée.

*Substances concernées:

- bléomycine
- méthotrexate
- actinomycine

B-EFFETS GENERAUX:

Lors des cures, ces effets rendent la vie du malade très pénible. Ils peuvent même entraîner un arrêt provisoire ou définitif du traitement.

1-L'anorexie:

Elle est très fréquente car la tumeur entraîne fréquemment un déficit calorique. Cet amaigrissement peut être aggravé par les conséquences digestives ou dépressives de la chimiothérapie.

Une surveillance du bilan énergétique, avec recours à la nutrition entérale et/ou parentérale, est donc nécessaire.

2-Le retentissement psychique de la chimiothérapie:

L'environnement médical, paramédical et familial joue un rôle essentiel dans l'atténuation de cet effet secondaire.

3-Les nausées et vomissements:(2,5,6,13,25,26)

Ils peuvent être graves par leurs répercussions sur l'état physique (troubles nutritionnels et hydro-électriques) et psychique (refus de poursuite du traitement) du malade.

L'intensité de ces effets secondaires est variable d'un malade à l'autre. Les vomissements représentent la cause la plus fréquente d'abandon du traitement par le malade.

Les traitements, plus ou moins associés à l'anticancéreux, utilisent avec une efficacité variable:

- les antihistaminiques
- les tranquillisants
- les neuroleptiques
- les corticoïdes à fortes doses
- le métoclopramide

Récemment, une molécule innovante, le ZOPHREN^{*} (ondansétron), qui permet de traiter efficacement les nausées et vomissements chimio-induits, a été mise à la disposition du corps médical hospitalier. L'ondansétron est le premier antagoniste compétitif hautement sélectif des récepteurs 5-HT, à la sérotonine, présents au niveau central

et périphérique.

Les résultats obtenus par les études cliniques réalisées avec le produit, permettent d'affirmer la supériorité du ZOPHREN* dans le contrôle des nausées et vomissements. Cette supériorité est confirmée par la préférence des malades pour cette molécule par rapport au métoclopramide. D'autre part, sa bonne tolérance a été mise en évidence car elle est dépourvue d'effets extrapyramidaux.

Il est réservé à l'usage hospitalier et présenté sous forme injectable et sous forme comprimé.

(c.f Fig.13)

4-Les réactions de type allergique:

Ce sont soit des réactions anaphylactiques (VM 26), soit des réactions urticariennes (bléomycine, cisplatine ou méthotrexate).

5-Les réactions fébriles:

Elles peuvent traduire:

- une réaction générale d'intolérance
- l'existence d'une toxicité sanguine
- un syndrome infectieux secondaire

*Substances concernées:

- cyclophosphamide
- alkylants

- FIGURE 13 - **Classement du pouvoir émétique
des cystostatiques**
(13)

Potentiel émétisant	Nom commercial du Cytostatique	
Groupe I = important	Cisplatine, Cisplatyl Déticène Caryolysine Zanosar	
Groupe II = moyen	Endoxan Bélustine Bicnu Cosmegen-Lyovac Hexastat Natulan Paraplatine Adriblastine Novantrone Farmorubicine Aracytine Holoxan Vépéside	Amétycine Méthotrexate, Lédertrexate Éldisine Céliptium Méthyl-Gag Véhem Sandoz Cérubidine Aclacynomycine Amsidine Kidrolase Mithracine Rubidazone
Groupe III = faible	Bléomycine Fluoro-Uracile Vincristine, Oncovin Vinblastine, Velbé Chloraminophène Hydréc Alkéran	Misulban Thiotépa Purinéthoi Éstracyt Stéréocyt Vercyte Lanvis

-deticène

6-Les déficits immunitaires:

La vinblastine peut entraîner un déficit immunitaire d'expression humorale et/ou cellulaire qui est un élément défavorable dans l'évolution de la maladie.

7-Les complications infectieuses:

Elles représentent la première cause de décès des cancers. L'âge, l'état général du malade ou l'existence de tares préexistantes peuvent favoriser ces complications qui se manifestent:

- soit par des infections virales (zona, varicelle, ...)
- soit par des infections mycologiques (candida aspergillus)
- soit par des infections parasitaires (pneumocystis carini, toxoplasmose, ...)
- soit par des infections bactériennes

Dans le cas d'infections graves et de septicémie, un traitement antibactérien, antiviral ou antifongique et tous les soins de réanimation nécessaires sont entrepris. Enfin, une conduite à tenir préventive est de rigueur (vaccination, surveillance clinique et hématologique).

II-LES ATTEINTES SPECIFIQUES ET VISCERALES:

A-HEMATOTOXICITE:

C'est le facteur limitant essentiel de la chimiothérapie, car la plupart des drogues anticancéreuses présentent cette toxicité. Elle intéresse les hématies, les leucocytes et les plaquettes.

*Substances concernées:

- les alkylants
- les anthracyclines
- les antimétabolites

Cependant, on doit se méfier, tout particulièrement à celles administrées per os (CCNU, melphalan).

L'hématotoxicité est dose-dépendante, donc elle oblige l'injection de doses plus fortes sur des périodes plus courtes et espacées de phase de repos, ce qui permet une restauration hématologique.

Les différents cas de figures observés sont:

- l'aplasie médullaire
- la pancytopenie chronique
- les thrombopénies

La réalisation d'un hémogramme suffit pour la surveillance de la chimiothérapie.

Cependant, une diminution des polynucléaires en dessous de $500/\text{mm}^3$ nécessite des transfusions ou des au-

togreffes de moelle.

Enfin, la transfusion de plaquettes compatibles permet de pallier aux thrombopénies sévères.

B-LES TROUBLES DE LA COAGULATION:

La mitomycine peut être à l'origine d'une thrombopénie associée à une diminution des facteurs VI, V, VII et X, non corrigés par la vitamine K.

C-LA TOXICITE DIGESTIVE:

On peut noter l'apparition de diarrhées avec un traitement par le cisplatine ou le 5-FU et des parésies intestinales dues aux alcaloïdes de la pervenche.

D-HEPATOTOXICITE:

Elle est représentée par une cytolyse, habituellement modérée allant jusqu'à l'insuffisance hépatique aiguë. Certains produits entraînent une hépatite cholestatique. Enfin, le natulan peut provoquer un effet antabuse dont il faut informer le malade.

E-LA TOXICITE PANCREATIQUE:

Elle peut revêtir l'aspect d'un diabète insulino-dépendant (asparaginase).

F-CARDIOTOXICITE:

C'est essentiellement le fait des anthracycli-
nes. L'expression clinique correspond:

- soit à une toxicité aiguë avec tachycardie et extrasys-
toles
- soit à une toxicité plus tardive cumulative avec aryth-
mies, défaillance cardiaque congestive aiguë ou une insuf-
fisance cardiaque progressive obligeant un arrêt immédiat
et définitif du traitement.

Il faut donc s'assurer de l'absence de trou-
bles cardiaques antérieurs, ce qui nécessite un électrocardiogramme
ou une échographie.

G-TOXICITE PULMONAIRE:

La bléomycine et le busulfan peuvent provo-
quer des lésions évoluant vers une fibrose interstitielle exten-
sible, non réversible, avec modification des fonctions respiratoi-
res. Il faut donc contrôler la fonction pulmonaire avant le trai-
tement.

H-TOXICITE RENALE ET URINAIRE:

Les produits qui s'éliminent par voie uri-
naire peuvent être toxiques par précipitation dans l'urine (mé-
thotrexate) ou par atteinte du tubule (platine). La prévention de
ces incidents nécessite une diurèse constante avec alcalinisation
des urines (méthotrexate) ou l'emploi de serum salé et de manni-
tol (cisplatine).

Le cyclophosphamide est surtout responsable de cystites par l'intermédiaire d'un de ses métabolites, l'acroléine, toxique sur la vessie.

I-NEUROTOXICITE:

Les alcaloïdes de la pervenche sont essentiellement responsables de polynévrites intéressant les quatre membres. L'hyperalimentation (rénutril) et les vitamines B1, B6 peuvent en diminuer l'incidence. Certains médicaments, comme le véhem, entraînent des risques de syndrome anaphylactique avec tableau de choc.

J-EFFETS METABOLIQUES:

Ils correspondent à:

- une hypocalcémie avec tétanie (mitomycine)
- une hypomagnésémie avec tétanie (cisplatine)

K-EFFETS DIVERS:

Des troubles oculaires sous forme de larmoiements et conjonctivites (adriamycine) ou d'œdème papillaire (cisplatine) sont assez rares. D'autre part, certains effets peuvent être liés au mode d'administration (chimiothérapie intra-artérielle responsable d'accidents vasculaires).

III-LES EFFETS SECONDAIRES DE TOXICITE CHRONIQUE:

A- LES RISQUES OBSTETRICAUX:

De nombreux anticancéreux sont abortifs, donc, une décision doit être prise en connaissance de cause en fonction de l'âge de la grossesse.

B- LES RISQUES GENETIQUES:

Ils posent des problèmes lors des premiers mois de la grossesse (comportements à adopter identiques à ceux pris lors des risques obstétricaux).

C- LES RISQUES GONADIQUES:

Chez l'homme, on peut observer une oligo ou azoospermie et une stérilité souvent définitive. Chez la femme, une ménopause provisoire est possible lorsqu'elle est traitée par du cyclophosphamide.

D- LES RISQUES ONCOGENES:

La leucémie aiguë myéloïde est le plus fréquent des cancers induits et l'association radiothérapie-chimiothérapie augmente les risques oncogènes dans de fortes proportions.

*Substances concernées:

- alkylants
- antibiotiques
- procarbazine

IV-CONCLUSION:

Longue est la liste des effets secondaires mineurs ou graves de la chimiothérapie. Les risques auxquels s'exposent le personnel manipulant ces médicaments sont donc évidents, d'où la mise en place systématique de méthodes préventives.

(c.f Fig.14)

PRINCIPES DE POLYCHIMIOThERAPIE (14,27)

La polychimiothérapie cherche à associer les drogues antitumorales de façon rationnelle afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique sans majoration des effets secondaires.

Cependant, plusieurs principes doivent être respectés pour la constitution d'un protocole polychimiothérapeutique:

- essayer d'associer des produits appartenant à des familles différentes: antimétabolites, antibiotiques, alkylants plus un ou plusieurs antimétabolites puisque ceux-ci peuvent se combiner
- associer des médicaments intervenant à des phases différentes du

DROGUES	ALOPÉCIE	RÉACTIONS ALLERGIQUES	FIÈVRE	ACCIDENTS CARDIAQUES	TOXICITÉ HÉPATIQUE	TOXICITÉ PULMONAIRE	TOXICITÉ RÉNALE OU URINAIRE	TOXICITÉ NEUROLOGIQUE	ANOMALIES HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES	ANOMALIES DE LA COAGULATION
Vincristine	+							+		
Vinblastine	+							+		
Cyclophosphamide	++		±	(HD ⁺)	+	+	++	++		
Méthotrexate	+	très rares		±	+	+	+	++		
5-FU	+	très rares						+		
Cis-DDP										
Mitomycine C	+			±	±	±	++	+		+
Actinomycine D	±									
BCNU	+				+	+	+	+		
CCNU					+	+	+	+		
Mé-CCNU					+	+	+	+		
Adriamycine	++	rare	±					+		
Dauromycine	++			++						
Chlorambucil	+			++	±	±				
Moutarde à l'azote			+							
Melphalan										
Misulban®										
VM 26	rare									
L-asparaginase		++			+					
Bléomycine	++		+				++			
Mithramycine			±				++			
Hydroxyurée				±	±	±	++			
6-Mercaptopurine					+		++			
Aziathioprine					+	±	±			

- FIGURE 14 -(24)

cycle cellulaire de façon à pouvoir atteindre le maximum de cellules dans une tumeur. Pour parvenir à ce but, deux types d'association permettent, au moins théoriquement, d'augmenter le nombre de cellules atteintes par la chimiothérapie. Ces méthodes sont:

1°)-Le recrutement qui consiste à augmenter dans une tumeur, le pourcentage de cellules en phase active dans le cycle cellulaire au détriment des cellules en Go. Il existe donc, des anticancéreux recruteurs.

2°)-La synchronisation qui consiste à utiliser plusieurs médicaments dans une séquence chronologique afin d'augmenter le pourcentage de cellules à une phase donnée du cycle puis les tuer par un médicament plus actif à cette phase.

on distingue:

- des anticancéreux cycle-dépendants
- des anticancéreux phase-dépendants
- des anticancéreux recruteurs
- des anticancéreux synchronisants

Ces deux techniques permettent, pour une posologie égale, de tuer un nombre supérieur de cellules, ce qui permet d'avoir une activité antitumorale plus intense pour une toxicité non modifiée.

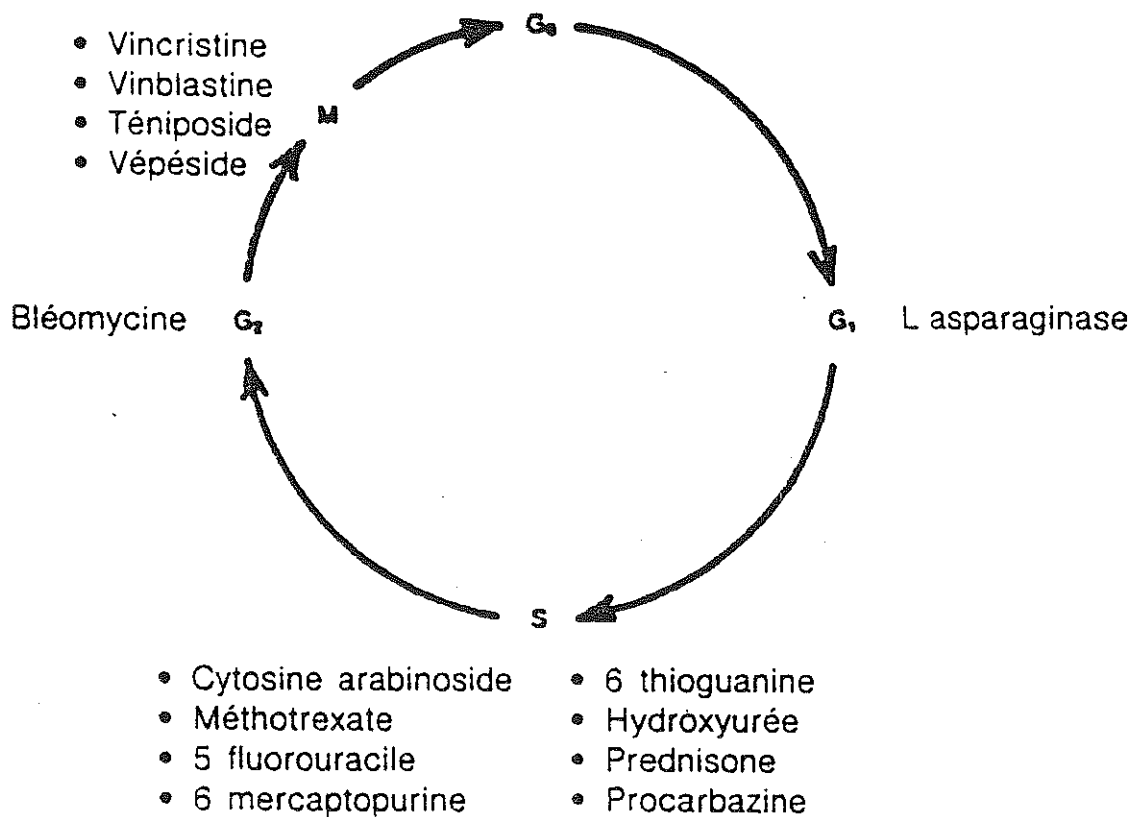
(c.f Fig.15)

-FIGURE 15 - PRINCIPES DE POLYCHIMIOOTHERAPIE - (14)

En cas de chimiothérapie combinée, la séquence la plus favorable est donc :

*un produit recrutant les cellules en G₀ : adriamycine,
un produit synchronisant bloquant les cellules en phase M : dérivés de la pervenche ou podophylotoxine, ou S : méthotrexate à faible dose,
un produit ou plusieurs produits phase ou cycle dépendants.*

Médicaments « phase-dépendants »



Médicaments « cycle-dépendants »

- | | | |
|---------------------|----------------|-------------|
| Busulfan | Actinomycine D | Carmustine |
| Chlorambucil | Daunorubicine | Dacarbazine |
| Cyclophosphamide | Doxorubicine | Lomustine |
| Ifosfamide | Epirubicine | Méthyl CCNU |
| Melphalan | Méthoxanthrone | Cisplatine |
| Moutardes à l'azote | Zorubicine | |
| Thiotépa | | |

POSSIBILITES ET LIMITES DE LA CHIMIOThERAPIE (28)

L'interêt de la chimiothérapie vient surtout du fait qu'elle permet de traiter certaines métastases. Malgré tout, elle n'est active que sur des tumeurs de volume relativement faible. Ainsi, le chirurgien met quelques heures pour retirer des grammes de tissu tumoral, alors qu'il faut plusieurs mois à la chimiothérapie pour le même résultat. Ceci explique son association à d'autres techniques thérapeutiques.

I-CHIMIOThERAPIE ET CHIRURGIE:

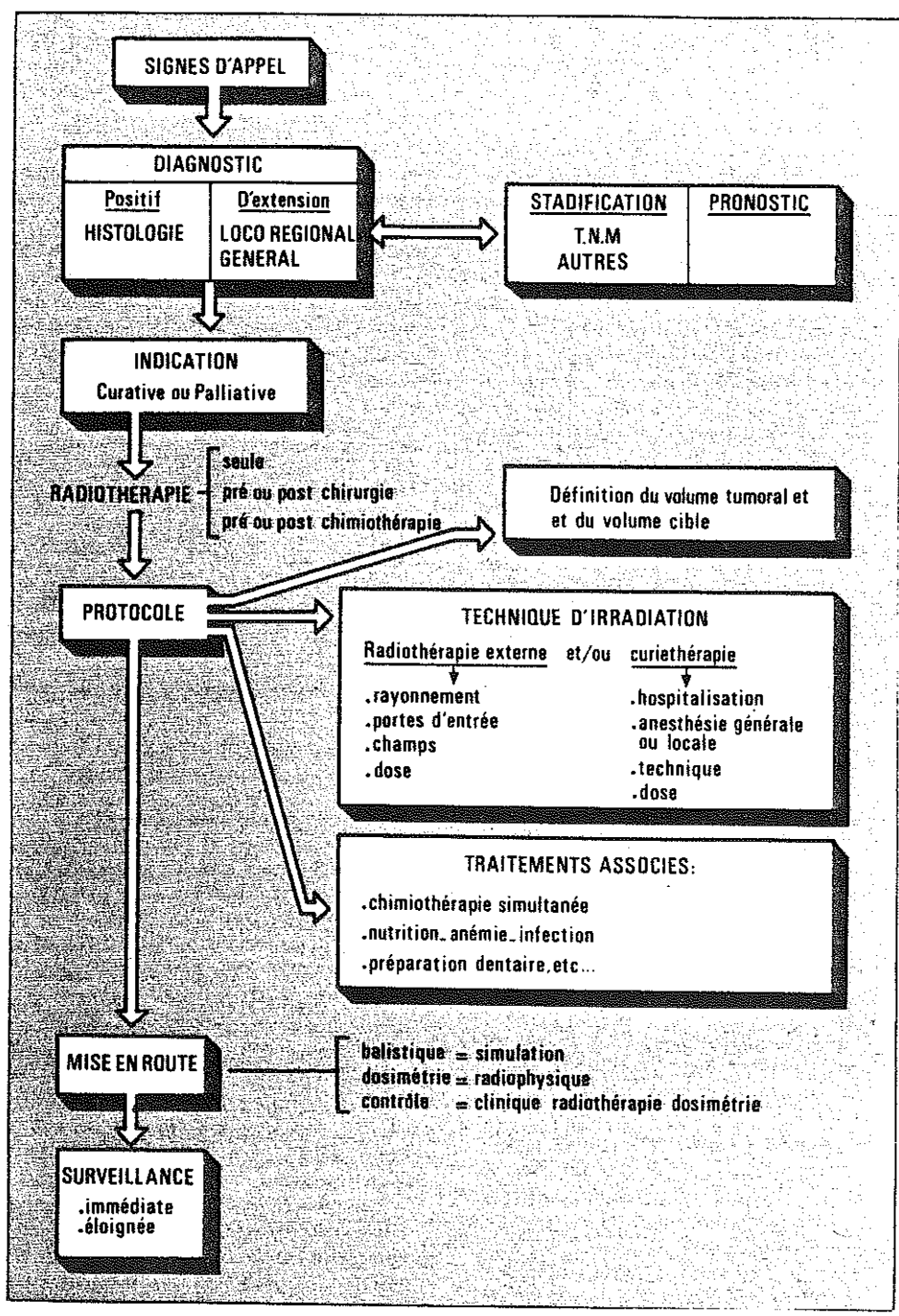
Il est logique de compléter toute exérèse chirurgicale par une chimiothérapie adjuvante puisque celle-ci est capable d'éviter l'émergence clinique ultérieure de métastases.

En cas de tumeurs disséminées ou initialement inopérables, on utilise la chimiothérapie afin d'induire une régression tumorale; la chirurgie (ou la radiothérapie) venant secondairement compléter l'effet de cette dernière.

II-CHIMIOThERAPIE ET RADIOThERAPIE:

Elles peuvent toutes les deux avoir une action locale, toutefois une chimiothérapie post-radiothérapique est moins active localement et ne peut éviter le risque de récurrence tumorale en zones irradiées.

(c.f Fig.16)



- FIGURE 16 - ORGANIGRAMME D'UN TRAITEMENT RADIOTHERAPEUTIQUE -
(27)

III-CHIMIOThERAPIE ET IMMUNOTHÉRAPIE:

On peut les associer de façon séquentielle, continue ou cyclique intermittente.

IV-CHIMIOThERAPIE ET HORMONOTHÉRAPIE:

Des combinaisons sont également possibles.

CONCLUSION (34,35)

La chimiothérapie occupe une place de choix dans le traitement des cancers, mais son utilisation est fortement entravée par la toxicité des produits employés. Cet inconvénient explique les nouveaux axes de la recherche:

- nouvelles molécules plus efficaces et moins dangereuses (NOVANTRONE^{*})
- nouvelles méthodes d'administration améliorant la tolérance et potentialisant les effets de la chimiothérapie anticancéreuse (chronobiologie)
- produits adjuvants capables d'optimiser l'activité et de diminuer la toxicité des drogues anticancéreuses (ACIDE FOLINIQUE)
- vecteurs aptes à diriger sélectivement les principes actifs vers les sites tumoraux et permettant la protection des tissus sains. (liposomes)

**Principaux cytostatiques utilisés
au CHRU de Limoges**

Les médicaments anticancéreux commandés par les différentes unités de soins du CHRU de LIMOGES (Etablissement hospitalier de 2 314 lits) font l'objet d'une délivrance NOMINATIVE.

Actuellement, seul le service de RADIOTHERAPIE, qui ne disposait d'aucun équipement spécifique, bénéficie d'une reconstitution centralisée au niveau de la Pharmacie Centrale. Par conséquent, dans les autres services cliniques demandeurs, c'est l'infirmière qui prépare et administre.

Les dix drogues antitumorales présentant la plus grande consommation moyenne au niveau du CHRU, ont pu être retrouvées par l'intermédiaire du fichier de gestion informatique de la Pharmacie Centrale.

(c.f Fig.1)

Ainsi, la deuxième partie de cette thèse sera consacrée à l'étude analytique de ces médicaments. Ceux-ci seront présentés individuellement, bien qu'ils soient la plupart du temps utilisés en association.

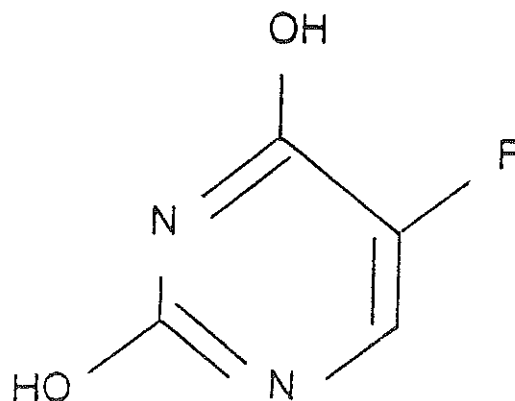
FLUORO-URACILE

.Nom de Spécialité: FLUORO-URACILE* ROCHE (Roche)

.Abréviation Internationale: 5-FU

.Classification: ANTIMETABOLITE de la classe des Antipyrimidiques

.Formule:



(- FIGURE 1 -)

- CONSOMMATION MOYENNE DES DIX PREMIERS CYTOSTATIQUES UTILISES AU CHRU DE LIMOGES -

*5 FLUORO-URACILE.....	970 Ampoules/mois
*CYCLOPHOSPHAMIDE (100 mg).....	214 Flacons/mois
*CYCLOPHOSPHAMIDE (500 mg).....	204 Flacons/mois
*DOXORUBICINE (10 mg).....	144 Flacons/mois
*ETOPOSIDE.....	127 Ampoules/mois
*CYTARABINE.....	118 Flacons/mois
*VINCRISTINE.....	115 Flacons/mois
*IFOSFAMIDE.....	94 Flacons/mois
*VINDESINE (1 mg).....	86 FLACONS/mois
*CISPLATINE (50 mg).....	80 Flacons/mois

I-MODE D'ACTION:

Ce médicament agit après biotransformation en fluoro-5 désoxyuridine monophosphate (F-dUMP). Celui-ci inhibe la thymidilate synthétase, enzyme essentielle de la voie endogène des pyrimidines, bases azotées structurales des nucléotides de l'ADN.

II-RECONSTITUTION:

La spécialité existe sous forme d'ampoule-bouteille de 5 ml (Concentration = 50 mg/ml). Son véhicule d'administration peut être soit du soluté glucosé à 5 % ou soit du NaCl 0,9 %. On conditionne la préparation injectable diluée dans des poches plastiques à perfusion, des cassettes-réservoirs ou des infuseurs.

III-MANIPULATION:

Le 5-FU est peu irritant, cependant, une lésion de peau peut provoquer une légère inflammation.

IV-CONSERVATION:

La spécialité doit être stockée à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C, ainsi qu'à l'abri de la lumière. En effet, l'apparition d'une coloration jaune foncé signe une dégradation du produit. La préparation diluée peut rester stable plus de 5 jours, si elle est conservée à l'abri de la lumière (même durant son administration) et à température ambiante ou à 4 °C.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

En général, le 5-FU doit être administré, sa dilution effectuée. C'est un médicament administré essentiellement par voie INTRAVEINEUSE. La durée d'administration peut varier de quelques minutes en injection rapide à plusieurs mois en administration continue.

Les doses à administrer sont fonction du mode d'administration et du protocole choisi. Pour la voie intraveineuse, elles seront de:

- 500 mg/m²/j en injection rapide
- 750 mg/m²/j durant 5 jours en perfusion continue de moyenne durée
- 300 mg/m²/j pendant plusieurs mois en perfusion continue de longue durée

La forme injectable de 5-FU peut également s'administrer par voie intrapéritonéale, intra-artérielle, intra-musculaire ou en instillation intravésicale.

Enfin, on préférera toujours, la perfusion continue de plusieurs jours à une injection rapide pour des raisons d'efficacité et de moindre toxicité.

VI-PHARMACOCINETIQUE:

Après administration intraveineuse, sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 1/2 heure. Le 5-FU présente une faible fixation au niveau des protéines plasmatiques (10 %).

Il se distribue rapidement dans l'organisme (surtout dans les tissus tumoraux et ceux à croissance rapide tels que la moelle osseuse et la muqueuse intestinale. Il traverse également la barrière hématoencéphalique.

Dès son administration, sa biotransformation hépatique est très rapide.

Il présente surtout une élimination par voie pulmonaire alors que ses métabolites sont excrétés par voie urinaire.

Enfin, il faut noter les modifications considérables des paramètres pharmacocinétiques du 5-FU à la suite d'altérations de la fonction hépatique.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

Chronologiquement, on peut observer l'apparition de:

- Diarrhées, stomatites, nausées, vomissements et anoréxies qui peuvent provoquer l'arrêt momentané du traitement
- Leucopénies, thrombopénies, alopecie, dermatites, photosensibilisation, effets cardiovasculaires à long terme

VIII-CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

On en dénombre peu, à part, avec la CIMETIDINE qui augmenterait la demi-vie plasmatique du 5-FU. Par contre, celui-ci favorise l'élimination du METHOTREXATE. On observe une synergie d'activité, si l'administration de ce dernier précède celle du 5-FU.

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

La surveillance régulière de l'hémogramme (NFS à la veille de chaque cycle), des fonctions rénales et hépatiques sont nécessaires à la vue des effets secondaires précédemment décrites.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

On l'utilise, surtout, en association et à visée curative pour traiter:

- Les tumeurs solides et leurs métastases (particulièrement pour les tumeurs d'origine digestive et hépatique)
- Les tumeurs du sein, des ovaires, ...

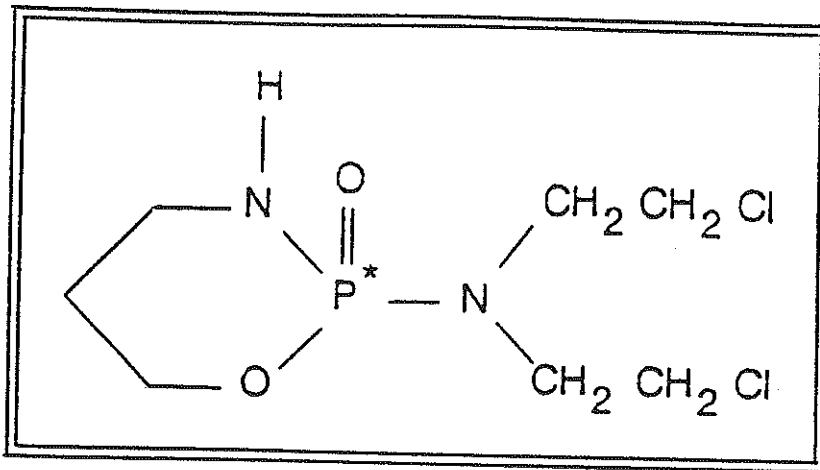
CYCLOPHOSPHAMIDE

.Nom de Spécialité: ENDOXAN* ASTA (Lucien)

.Abréviation Internationale: CPM

.Classification: Agent ALKYLANT de la classe des MOUTARDES A L'AZOTE et de la sous-classe des OXAZOPHORINES-1

.Formule:



I-MODE D'ACTION:

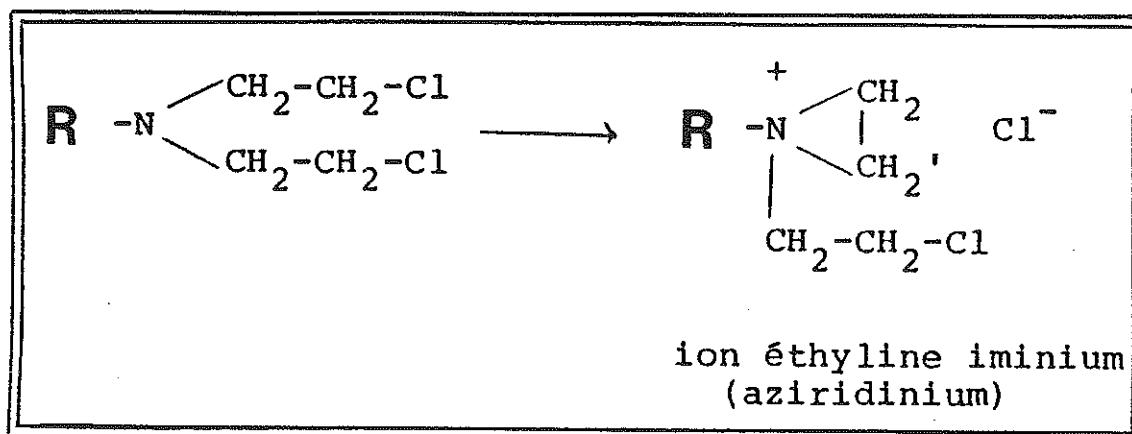
Il agit par la formation d'ions éthylène iminium (AZIRIDINIUM) très réactifs permettant sa fixation à l'ADN, soit au niveau des bases (GUANINE), soit au niveau des groupements phosphates d'où:

- une modification des bases
- une formation de liaisons covalentes entre bases d'un même brin, ou de brins complémentaires
- cassures

L'ensemble de ces réactions aboutit à une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN.

(c.f Fig.2)

-FIGURE 2 -



- Agents réactifs du CYCLOPHOSPHAMIDE -
et des ALKYLANTS, en général (46)

II-RECONSTITUTION:

La spécialité est présentée sous forme d'un lyophilisat reconstitué à l'aide d'eau P.P.I (5 ml pour la forme dosée à 100 mg et 25 ml pour celle dosée à 500 mg).Après dilution,la concentration est de 20 mg/ml.On conditionne la préparation injectable dans des poches plastiques à perfusion.

-Rq-Eau P.P.I = Eau pour préparations injectables

III-MANIPULATION:

C'est un produit peu irritant mais allergisant.Cependant,le contact cutané ou oculaire est à éviter.

IV-CONSERVATION:

Une fois reconstitué,le CYCLOPHOSPHAMIDE se conserve 10 jours,à +4 °C.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

Il s'administre préférentiellement par voie intraveineuse directe dans la tubulure d'une perfusion de soluté injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium.

L'injection doit être effectuée lentement chez un sujet allongé et à distance des repas.

En cas de perfusion,l'administration de la solution de CYCLOPHOSPHAMIDE doit être achevée dans les 3 heures qui suivent la mise en solution pour des raisons de stabilité chimique.

En cycles courts (1 à 5 jours),la posologie est de 300 à 800 mg/m²/j. L'administration peut être répétée toutes les 3 à 4 semaines,en association ou non avec d'autres agents anticancéreux,selon les protocoles.

Il n'y a pas lieu de modifier la dose en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

VI-PHARMACOCINETIQUE:

La courbe d'évolution plasmatique de ce médicament est biphasique, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 7 heures. Le cyclophosphamide inchangé n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14 %), par contre, ses métabolites y sont plus fortement liés (56 %).

Sur le plan métabolique, le cyclophosphamide est hydroxylé en hydroxy-4 cyclophosphamide par le système cytochrome P 450. Celui-ci est en équilibre tautomérique avec sa forme ouverte, l'aldophosphamide, qui, par dégradation chimique, donne naissance à:

- une moutarde phosphoramidate considérée comme le métabolite actif
- l'acroléine, très toxique, qui s'élimine dans les urines sous forme d'acide hydroxypropylmercapturique

La toxicité vésicale des métabolites du cyclophosphamide peut être diminuée par l'administration concomitante de mercapto-2 éthylsulfonate de sodium (mesna, UROMITEXAN^R).

Enfin, il serait bon de noter qu'un traitement par le PHENOBARBITAL (inducteur du cytochrome P 450) augmente la vitesse d'hydroxylation, mais n'augmente pas la quantité de métabolites alkylants.

La clairance rénale du cyclophosphamide est faible. (10 % du produit inchangé et 50 % de la dose sous forme de métabolites). L'élimination fécale est également faible.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

Chronologiquement, on peut observer l'apparition:

- de nausées et vomissements
- leucopénie (habituelle) et thrombopénie (modérée), spontanément réversibles mais plus profondes en cas d'association avec l'allopurinol

- cystite hémorragique
- alopécie inconstante,transitoire,réversible
- dommages réversibles au niveau des gonades (azoospermie ou aménorrhée)
- cancers et leucoses chimio-induits
- passage de la barrière placentaire induisant une toxicité embryonnaire et foetale en cas de grossesse

VIII-CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

Il existe des interactions médicamenteuses potentielles (Inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques),pour lesquelles les résultats décrits dans la littérature restent contradictoires.

A savoir,tout de même,que le cyclophosphamide majore la cardiotoxicité des anthracyclines,et notamment,celle de la DOXORUBICINE.

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

Il faudra toujours assurer une hydratation orale et/ou parentérale abondante (3 litres/jour) afin d'obtenir des mictions fréquentes les jours de traitement,pour diminuer la toxicité vésicale.

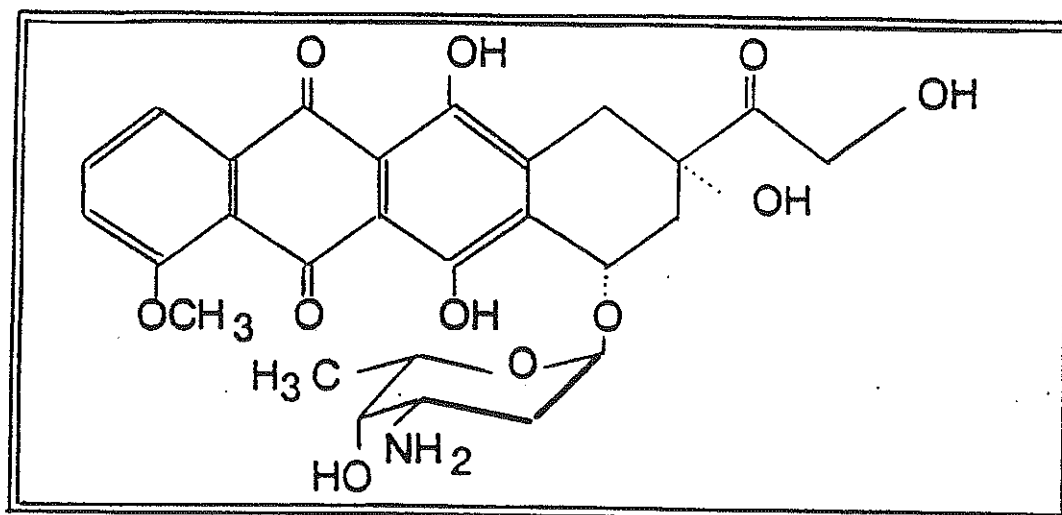
D'autre part,l'utilisation d'un uroprotecteur (mesna,UROMITEXAN^R) est indispensable aux fortes doses.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Le cyclophosphamide est indiqué pour les néoformations malignes et métastases à tous les stades (cancers du sein,ovaire,leucémies,maladie de Vaquez,...).Ce médicament est également un immunosuppresseur.

DOXORUBICINE

- .Nom de Spécialité: ADRIBLASTINE* (Bellon-France), ADRIAMYCINE* (Adria-USA)
- .Abréviation internationale: ADM
- .Classification: Agent INTERCALANT de la famille des ANTHRACYCLINES (Antibiotique)
- .Formule:



I-MODE D'ACTION:

Il n'est pas définitivement élucidé. En fait, ce médicament présente une structure et une conformation lui permettant de se loger parallèlement aux plateaux de paires de bases de l'ADN. D'autre part, elle génère des radicaux libres responsables de sa cardiotoxicité et de son activité cytotoxique. Enfin, elle est capable de se lier avec la TOPO-ISOMERASE II, molécule réparatrice de l'ADN.

II-RECONSTITUTION:

La spécialité est présentée sous forme de poudre lyophilisée pour préparations injectables contenant du lactose. Les flacons de 10 mg et de 50 mg sont à reconstituer avec de l'eau P.P.I (soit respectivement 5 ml et 20 ml). Après dilution, la concentration est de 2 mg/ml pour la forme faiblement dosée et

de 2,5 mg/ml pour l'autre dosage. On conditionne la préparation injectable dans une seringue.

III-MANIPULATION:

C'est un produit allergisant et irritant qui nécessite un rinçage abondant et immédiat à l'eau, suivi d'un savonnage en cas de contact cutané.

IV-CONSERVATION:

Une fois reconstituée, la DOXORUBICINE se conserve 20 jours, à +4 °C et à l'abri de la lumière.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

Le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement et ne pas être mélangé avec du 5-FU dans le flacon de perfusion (dégradation de la Doxorubicine).

En général, on l'administre par voie intraveineuse stricte (directement ou dans la tubulure d'une perfusion de sérum salé ou glucosé). Une surveillance rigoureuse est nécessaire pour éviter toute extravasation.

Pour certaines indications particulières, on peut l'administrer par voie intra-artérielle systémique, par voie intrapéritonéale ou par instillations vésicales.

Actuellement, l'injection lente ne dépassant pas 3 à 5 minutes supplante les perfusions de longue durée qui sont encore du domaine expérimental.

La posologie varie de 50 à 75 mg/m²/cycle en cures de 1 à 3 jours toutes les trois semaines sans dépasser une dose cumulée totale de 550 mg/m².

VI-PHARMACOCINETIQUE:

La doxorubicine se distribue très rapidement dans l'organisme et se concentre dans la plupart des tissus. Elle se lie assez fortement aux protéines plasmatiques. Son élimination est lente surtout par voie hépatique.

De plus, elle ne traverse pas la barrière hématoencéphalique. Ses paramètres pharmacocinétiques présentent une importante variabilité interindividuelle, ainsi que chez un même individu lors d'injections successives. Enfin, une altération de la fonction hépatique provoque une modification de ces paramètres.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

Chronologiquement, on observe:

- .nausées et vomissements
- .nécrose locale importante en cas d'extravasation
- .alopécie réversible
- .stomatite d'autant plus forte que la dose a été fractionnée
- .myélotoxicité, surtout sur la lignée granulaire
- .cardiotoxicité liée à des doses cumulatives

VIII-CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

La Doxorubicine présente une résistance croisée avec de nombreux autres médicaments anticancéreux. (autres anthracyclines, vinca alcaloïdes, anthracènediones, épipodophyllotoxines et actinomycine D).

De plus, les autres ANTHRACYCLINES et le CYCLOPHOSPHAMIDE majorent sa cardiotoxicité.

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

Avant chaque cycle, un bilan cardio-vasculaire et un électrocardiogramme doivent être effectués. La contre-indication majeure est représentée par une cardiopathie avec insuffisance cardiaque. L'arrêt du traitement est entrepris:

- en cas d'inefficacité constatée après 2 ou 3 cycles de traitement
- en cas de toxicité cardiaque patente ou latente
- lorsque la dose cumulée totale atteint 550 mg/m^2 , sauf si l'exploration cardiaque préalable le permet.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Elles sont très nombreuses tant son spectre d'activité est large (cancers du sein, sarcomes des tissus mous, leucémies et lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens, ...).

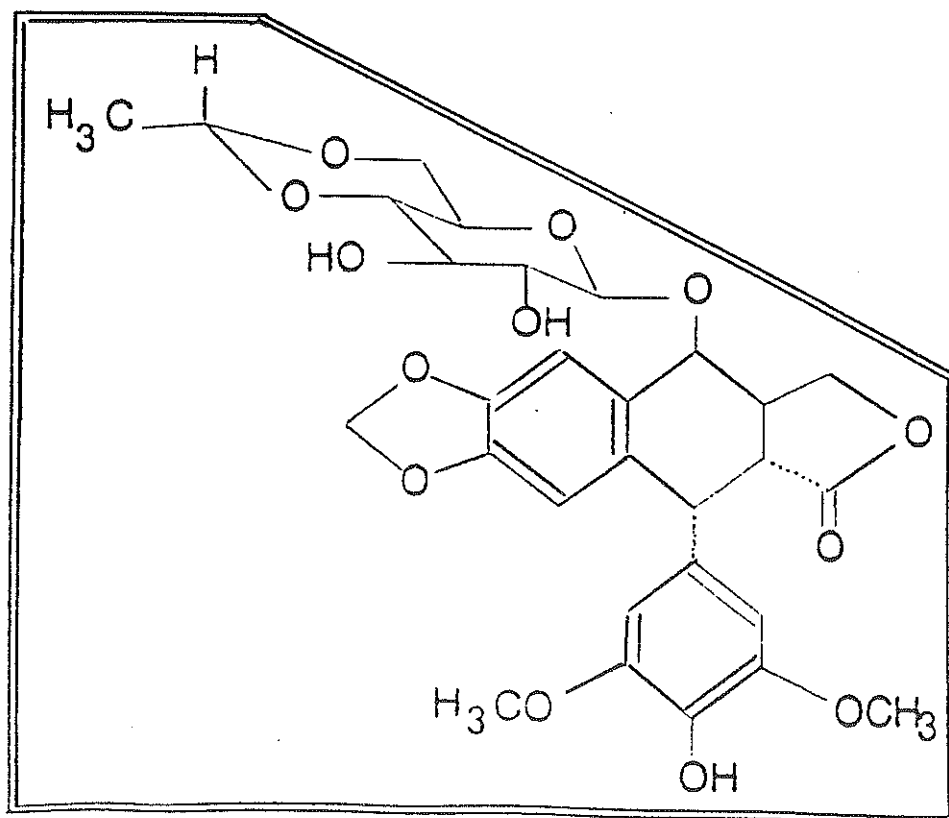
ETOPOSIDE

.Nom de Spécialité: VEPESIDE* (Sandoz)

.Abréviation internationale: VP16

.Classification: Agent TUBULO-AFFINE de la classe des EPIPODOPHYLLOTOXINES

.Formule:



I-MODE D'ACTION:

Malgré son appellation d'agent TUBULO-AFFINE, l'ETOPOSIDE n'est pas un antimétabolite vrai, puisqu'il n'intervient pas sur la structure microtubulaire des cellules. Il agit plutôt en empêchant les cellules d'entrer en prophase de la mitose, toutefois, bien qu'il ait été envisagé une action sur les topo-isomérases I et II, son mode d'action reste encore mal connu.

II-RECONSTITUTION:

La spécialité est présentée sous forme d'une ampoule injectable de 5 ml contenant 100 mg d'ETOPOSIDE d'où une concentration de 20 mg/ml. Sa dilution s'effectue soit dans du chlorure de sodium 0,9 % ou soit dans un soluté glucosé isotonique. Le volume du véhicule d'administration doit, au moins, être de 250 ml/ampoule de 100 mg afin d'éviter une précipitation du produit. Comme tout soluté injectable non aqueux, l'Etoposide est prélevé au moyen d'une seringue en verre (sauf, si le temps de contact est réduit). Enfin, la solution reconstituée est conditionnée dans des flacons en VERRE à perfusion.

III-MANIPULATION:

En cas de projection cutanée ou oculaire, on doit effectuer un rinçage abondant à l'eau.

IV-CONSERVATION:

Une fois dilué, l'Etoposide se conserve 4 jours, à + 4 °C.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

On l'administre par voie intraveineuse. Les doses usuelles sont de $60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ avec une dose maximale de $250 \text{ mg/m}^2/\text{j}$. Le schéma thérapeutique classique correspond à une perfusion courte d'une heure, soit $60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ durant 5 jours.

VI-PHARMACOCINETIQUE:

L'ETOPOSIDE se caractérise par un bon passage de la barrière hémato-encéphalique. Sa fixation protéique, réversible, est importante (95 %). Seule la fraction libre est active. 30 à 50 % de la dose injectée subit une excrétion urinaire (avec 70 % sous forme inchangée). On observe une élimination fécale également. Il existe une variabilité intra-et intersujets très importante. Enfin, ses métabolites sont représentés par des aglycones et des déoxyaglycones.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

Chronologiquement, on peut observer:

- une hypotension en cas de perfusion trop rapide (inférieure à 30 minutes)
- des nausées et des vomissements
- une leucopénie et une thrombopénie
- une alopecie réversible
- une réaction inflammatoire périveineuse locale possible

VIII -CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

Son association avec tous les médicaments hématotoxiques est à éviter. D'autre part, sa toxicité augmente avec les alcaloïdes de la pervenche (en particulier avec la VINBLASTINE).

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

La numération de la formule sanguine (NFS) doit être surveillée lors des cycles de chimiothérapie. De plus, le traitement doit être stoppé si le nombre de leucocytes est inférieur à $3\ 000/\text{mm}^3$ et celui des thrombocytes, inférieur à $100\ 000/\text{mm}^3$.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Les principales indications de l'ETOPOSIDE sont les hémopathies malignes (léucémies aiguës, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens) et les tumeurs solides (cancer du sein, du poumon, du testicule, des voies aérodigestives supérieures, ...)

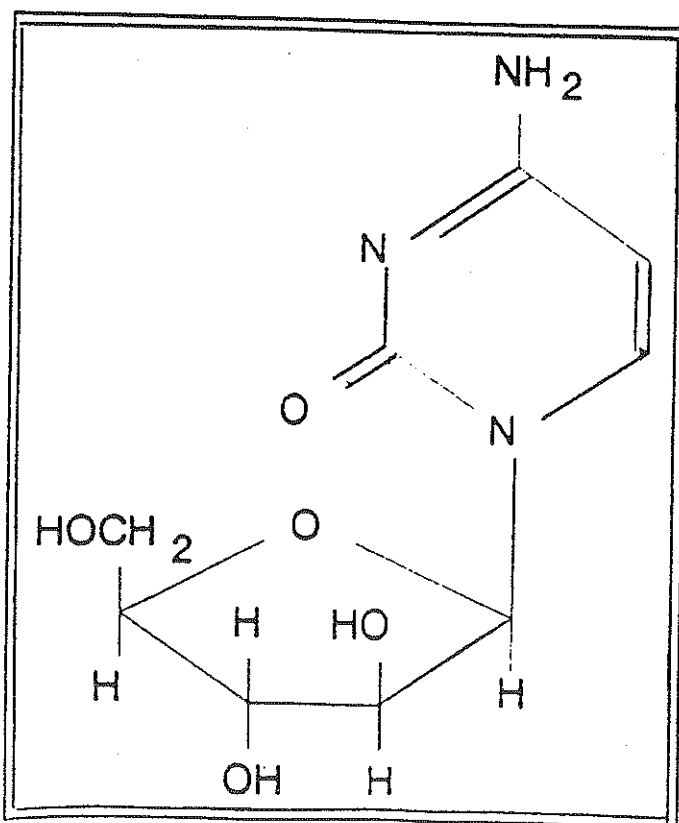
CYTARABINE

.NOM de Spécialité: ARACYTINE* (Upjohn)

.Abréviation internationale: CAR

.Classification: ANTIMETABOLITE de la classe des Antipyrimidiques

.Formule:



I-MODE D'ACTION:

La Cytarabine est un antimétabolite agissant principalement en phase S du cycle cellulaire. Son mécanisme d'action est encore très incomplètement connu. Toutefois, on sait qu'après pénétration intracellulaire, il est converti en Cytarabine Triphosphate (CTP) capable d'inhiber l'ADN-polymérase.

D'autre part, la CTP peut s'incorporer dans la chaîne d'ADN et en inhiber l'élongation. Enfin, il pourrait exister une inhibition de la réparation des lésions d'ADN.

II-RECONSTITUTION:

La spécialité se présente sous la forme d'un lyophilisat (flacons de 100 mg). On la reconstitue avec 5 ml d'eau P.P.I. Après dilution, la concentration est de 20 mg/ml. On conditionne la solution injectable dans des poches plastiques à perfusion.

III-MANIPULATION:

En cas de contact cutané ou oculaire, il faut rincer immédiatement à l'eau.

IV-CONSERVATION:

Une fois reconstituée, la CYTARABINE se conserve 2 jours à température et à lumière ambiantes.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

Seules les voies intraveineuse, sous-cutanée et intrathécale sont couramment utilisées. La durée de perfusion intraveineuse la plus

utilisée est d'une à trois heures (avec répétition périodique, toutes les 12 heures). Les doses habituelles sont de $100 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant 5 jours en 2 cures espacées de 2 à 4 semaines.

VI-PHARMACOCINETIQUE:

Sa disparition plasmatique se fait de façon bi-ou triphasique. La rétention de CTP (métabolite actif de la CYTARABINE) est le facteur le plus étudié. En effet, il est retrouvé aux concentrations les plus élevées dans les cellules leucémiques; les autres tissus tumoraux accumulent moins de CTP.

La cytarabine diffuse dans le LCR après perfusion systémique. Le seul métabolite plasmatique détecté est l'ara-U qui provient de la désamination de la CTP. Moins de 10 % de CTP inchangé sont éliminés dans l'urine. L'ara-U formé est éliminé par voie rénale.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

Les effets secondaires immédiats sont des nausées et vomissements. Ensuite, pourront survenir:

- un "Syndrome ARACYTINE" rare (fièvre, frissons, rash cutané, ...)
- des Ulcérations du tractus gastro-intestinal
- des Stomatite, mucite, conjonctivite hémorragique
- une Toxicité neurologique centrale exacerbée par une radiothérapie antérieure

Enfin, les effets retardés observés sont:

- Pancytopénie (la durée de l'aplasie est dose-dépendante)
- Hyperuricémie, secondaire à la lyse cellulaire

VIII-CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

La Cytarabine ne doit pas être administrée conjointement avec le 5-FU.

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

Elle doit être administrée sous stricte surveillance médicale, en particulier, au cours du traitement d'induction (NFS, myélogramme). On surveillera les fonctions rénales et hépatiques avec diminution des doses en cas d'insuffisance hépatique. Pendant le traitement, il faut surveiller le taux d'acide urique et prévenir l'uricémie.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Elles concernent essentiellement l'hématologie:

- Leucémies aiguës myéloblastiques
- Leucémies aiguës lymphoblastiques
- Maladie de Hodgkin et lymphomes
- La voie intrapéritonéale a été utilisée dans le cancer de l'ovaire

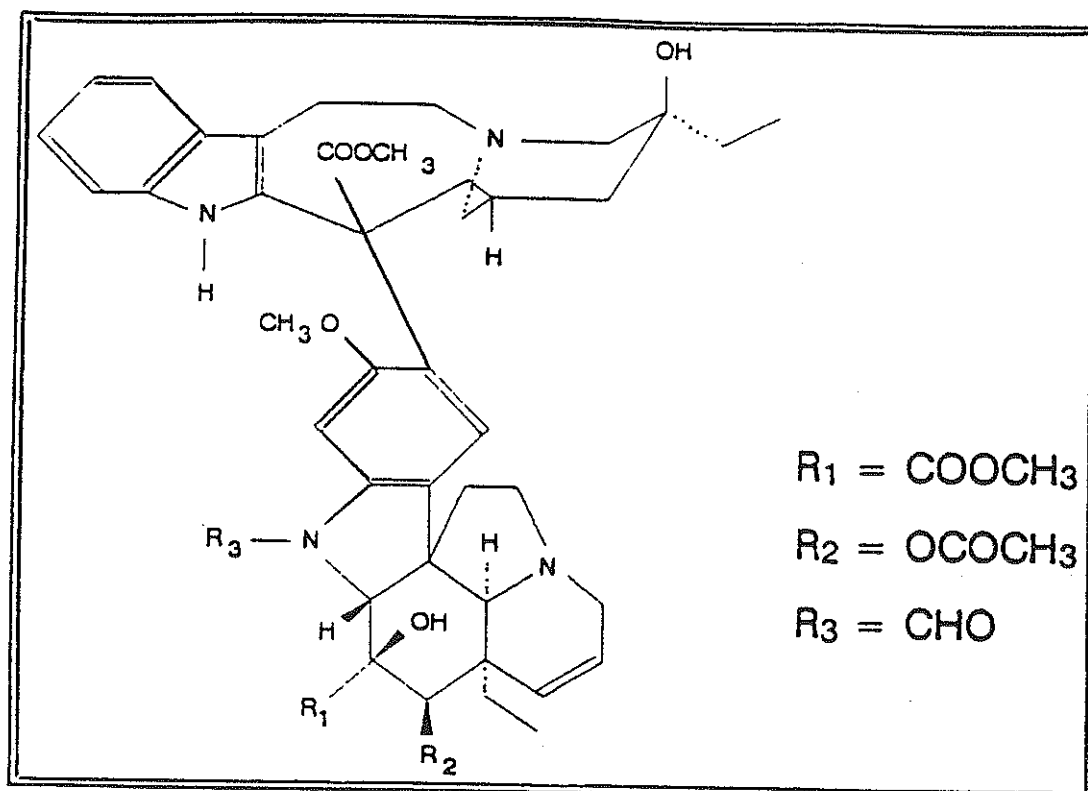
VINCRISTINE

.Nom de la Spécialité: ONCOVIN* (Eli Lilly)

.Abréviation internationale: VCR

.Classification: Agent TUBULO-AFFINE de la classe des ALCALOIDES DE LA PERVENCHE

.Formule:



I-MODE D'ACTION:

C'est un poison du fuseau cellulaire. En effet, la VINCRISTINE agit sur une protéine dimère constituée de deux sous-unités, appelée tubuline; en inhibant sa polymérisation en microtubules. Or, ceux-ci participent à la constitution du fuseau au cours de la division cellulaire. Il en résulte un blocage de la mitose au stade de la métaphase.

II-RECONSTITUTION:

La spécialité se présente sous la forme d'une poudre de sulfate

de VINCRISTINE lyophilisée, conditionnée en flacons de 1 mg, à conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). La reconstitution s'effectue par dilution du produit dans 10 ml d'eau P.P.I ou dans 10 ml de NaCl 0,9 %. (Concentration de 0,1 mg/ml)
On conditionne la préparation injectable dans une seringue.

III-MANIPULATION:

C'est un produit irritant provoquant une ulcération de la cornée après projection oculaire. Tout contact cutané sera à éviter.

IV-CONSERVATION:

Une fois reconstitué, la VINCRISTINE se conserve 4 jours à +4 °C et à l'abri de la lumière.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

L'administration de ce médicament se fait par voie intraveineuse stricte dans la tubulure d'une perfusion de soluté salé ou glucosé isotonique. Le rythme des injections est hebdomadaire:

.2 mg/m² chez l'enfant

.1,4 mg/m² chez l'adulte sans dépasser 2 mg en dose totale par injection

En général, l'administration doit être réalisée en 1 minute.

VI-PHARMACOCINETIQUE:

Après IV, la VINCRISTINE présente une demi-vie triphasique. Plus de 90 % de la dose se distribue dans les tissus. La diffusion dans le LCR est faible. Son excrétion est essentiellement biliaire. De plus, 10 à 20 % de produit inchangé sont retrouvés dans les urines en 24 heures, et près de 80 % sont retrouvés dans les selles. Il semble que la métabolisation hépatique de la VINCRISTINE soit lente, mais présente.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

On peut observer:

- des nausées, vomissements et constipation
- une leucopénie modérée
- des convulsions, paresthésies, névrites périphériques
- une alopecie réversible

VIII-CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

De par une clairance hépatique réduite, on doit administrer la VINCRISTINE, 12 à 24 heures avant l'ASPARAGINASE.

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

Une NFS doit être effectuée à la veille de chaque cycle. L'injection de VINCRISTINE doit être réalisée à l'abri de la lumière et guetter les problèmes d'extravasation, car, la VINCRISTINE quitte très rapidement le compartiment central.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Ses principales indications sont:

- des leucémies aiguës, lymphoblastique et myéloblastique
- des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens
- un rhabdomyosarcome
- un neuroblastome

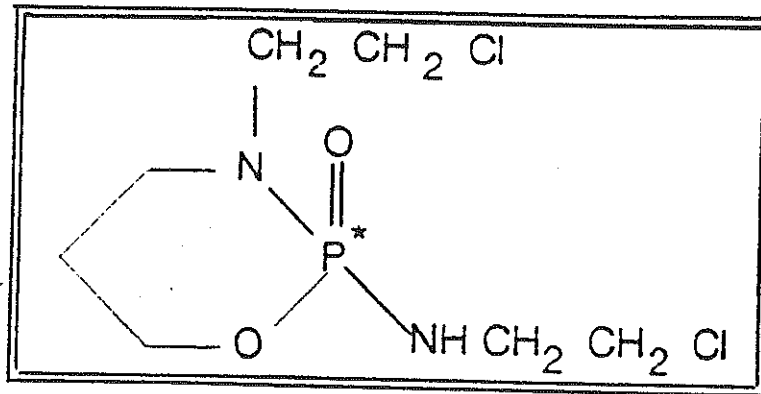
IFOSFAMIDE

.HOLOXAN 1 000*(Lucien)

.Abréviation internationale: IPM

.Classification: Agent ALKYLANT de la classe des MOUTARDES A L'AZOTE et de la sous-classe des OXOPHOSPHORINES

.Formule:



I-MODE D'ACTION:

Tout comme le cyclophosphamide, l'IFOSFAMIDE est un pro-médicament transformé par oxygénation microsomiale hépatique en métabolite actif.

C'est donc un alkylant bifonctionnel formant des pontages sur l'ADN. Ce produit cycle-dépendant est doué de propriétés immunodépressives.

II-RECONSTITUTION:

La spécialité se présente sous forme d'une poudre lyophilisée, conditionnée en flacon dosé à 1 gramme. La solution est préparée par disso-

lution du contenu du flacon dans 10 ml d'eau P.P.I ou de NaCl 0,9 % ou de soluté glucosé à 5 %. On conditionne la préparation injectable dans une seringue ou une poche plastique à perfusion.

III-MANIPULATION:

C'est un agent peu irritant.

IV-CONSERVATION:

Une fois reconstitué, l'IFOSFAMIDE se conserve une semaine à température ambiante.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

En général, on l'administre par voie intraveineuse directe ou en perfusion courte (15 minutes à 1 heure).

Par IV, la posologie est de 1 à 1,5 g/m²/j (durant 3 à 5 jours consécutifs) jusqu'à 3 g/m², en 2 jours, pendant 5 jours consécutifs. Les cures sont espacées de 2 à 4 semaines, en fonction de la tolérance.

VI-PHARMACOCINETIQUE:

La pharmacocinétique de l'IFOSFAMIDE serait non linéaire. Le métabolisme de ce médicament est souvent considéré comme très voisin de celui du cyclophosphamide (activation métabolique en espèces réactives). L'Ifosfamide inchangé (mais pas ses métabolites) traverse la barrière hémato-encéphalique.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

Ce sont:

- des nausées et vomissements
- une leucopénie et une thrombopénie
- à doses élevées, il y a des risques de cystite hématurique
- une alopécie transitoire, inconstante et réversible
- une toxicité tubulaire potentielle qui peut aggraver une insuffisance rénale
- un passage de la barrière placentaire induisant une toxicité embryonnaire et foetale en cas de grossesse

VIII-CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

Il faut éviter son association avec les solutés alcalins du fait de la toxicité des métabolites urinaires en milieu alcalin.

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

La toxicité se rapportant au tractus urinaire sera limitée par l'emploi de mesna (UROMITEXAN^R) et par une hydratation appropriée (3 à 4 litres/j). En début de traitement, l'emploi d'antiémétiques est nécessaire.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Les principales indications sont représentées par:

- les néoformations malignes et les métastases à tous les stades (bronches, sein, ...)
- les cancers chimiorésistants (cancers digestifs, du testicule, ...)
- les sarcomes
- les hémopathies malignes

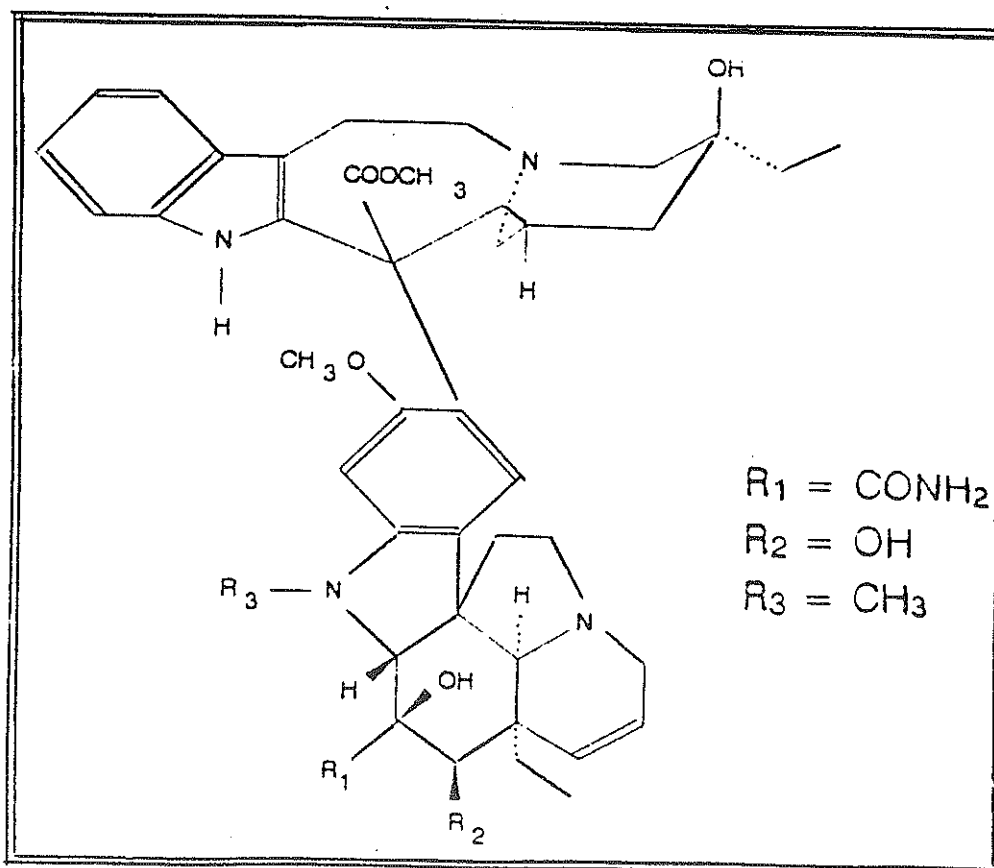
VINDESINE

.Nom de la Spécialité: ELDISINE* (Eli Lilly)

.Abréviation Internationale: VDS

.Classification: Agent TUBULO-AFFINE de la classe des ALCALOIDES DE LA PERVENCHE

.Formule:



I-MODE D'ACTION:

C'est un poison du fuseau cellulaire dont le mécanisme d'action est identique à celui de la VINCRISTINE.

II-RECONSTITUTION:

La spécialité se présente sous forme d'une poudre de sulfate de VINDESINE lyophilisée, conditionnée en flacons de 1 ou 4 mg, à conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). La reconstitution s'effectue par dilution du produit dans 4 ml d'eau P.P.I ou de NaCl 0,9 % ou de soluté glucosé isotonique. (Concentration de 0,25 mg/ml pour la forme dosée à 1 mg). On conditionne la préparation injectable dans une seringue ou un infuseur.

III-MANIPULATION:

C'est un produit irritant pour la peau et les muqueuses.

IV-CONSERVATION:

Une fois reconstituée, la VINDESINE se conserve 10 jours, à +4 °C et à l'abri de la lumière.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

Son administration est une intraveineuse rapide (de 1 à 3 minutes). Le risque des injections est hebdomadaire:

.4 mg/m² chez l'enfant
.3 mg/m² chez l'adulte

VI-PHARMACOCINETIQUE:

Comme tous les alcaloïdes de la pervenche, la VINDESINE se distribue très largement dans l'organisme. Après IV, sa demi-vie terminale est de 24 heures. L'excrétion est essentiellement biliaire, moins de 6 % de la dose injectée sont retrouvés dans les urines. Il semble, également, que la métabolisation hépatique de ce médicament soit lente, mais présente.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

On peut observer:

- des nausées, vomissements et constipation
- des frissons et de la fièvre
- une leucopénie et une thrombopénie
- des convulsions, paresthésies, névrites périphériques, mais moins sévères qu'avec la vincristine
- un état dyspnéique aigu avec bronchospasme sévère observé surtout en cas d'association avec la mitomycine C
- une alopécie réversible

VIII-CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

Son association avec d'autres VincaAlcaloïdes potentialise sa toxicité, par contre, elle majore la cardiotoxicité des Anthracyclines.

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

Elles sont identiques à celles prises avec la VINCRISTINE.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

On distingue:

- les leucémies aiguës lymphoblastiques
- le cancer du sein
- le cancer des voies aérodigestives supérieures
- le cancer broncho-pulmonaire

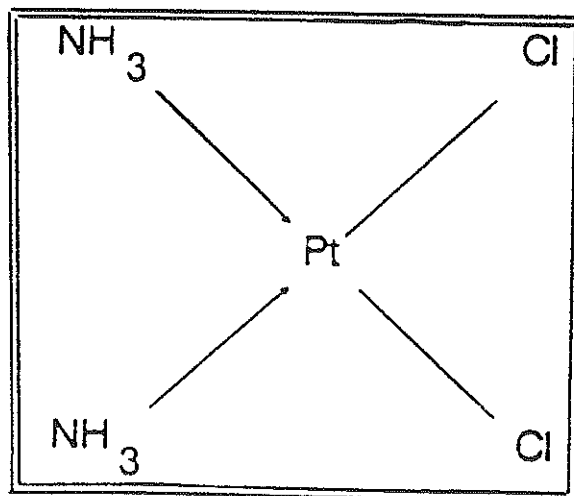
CISPLATINE

.Nom de la Spécialité: CISPLATYL* (Roger Bellon)

.Abréviation Internationale: CDDP

.Classification: Agent ALKYLANT de la famille des ORGANOPLATINES

.Formule:



I-MODE D'ACTION:

Il n'est pas totalement élucidé, mais l'hypothèse la plus couramment proposée serait la suivante: en milieu aqueux, il y aurait déplacement des ions chlore liés à l'ion divalent PLATINE d'où la formation d'un complexe hydrate capable d'interagir avec l'ADN pour former des ponts intrabrinis. Les cibles principales seraient les atomes N⁷ de la guanine. Les ponts situés dans les zones essentielles de l'ADN empêcheraient toute mitose.

II-RECONSTITUTION:

La spécialité peut se présenter sous forme de:

.solution (10 mg/20 ml et 25 mg/50 ml d'où une concentration de 0,5 mg/ml)

.poudre lyophilisée pour préparation injectable conditionnée en 50 mg de CISPLATINE.

Dans le cas du lyophilisat, la solution est préparée par dissolution du contenu du flacon dans 50 ml d'eau P.P.I ou de NaCl 0,9 % soit une concentration de 1 mg/ml. On conditionne la préparation injectable dans des poches plastiques à perfusion ou des flacons en verre.

III-MANIPULATION:

C'est un produit allergisant mais peu irritant.

IV-CONSERVATION:

Une fois reconstitué, le CISPLATINE se conserve 3 jours, à température ambiante et à l'abri de la lumière.

V-POSOLOGIES ET VOIES D'ADMINISTRATION:

Sauf indication particulière, on l'administre par voie intraveineuse. Le CISPLATINE peut être administré en injection rapide, en perfusion fractionnée ou continue toutes les 3 à 8 semaines. Les doses sont variables selon les protocoles (50 à 200 mg/m² par cure). Certains utilisent une adaptation de posologie pour chaque cure.

Le liquide de perfusion doit contenir du chlorure de sodium (concentration supérieure à 0,3 %).
est conseillé.

L'hydratation est très variable selon les protocoles, de 1 à 3 litres/jour (En général, du sérum physiologique par voie veineuse). Elle est indispensable pour l'administration du CISPLATINE en injection rapide ou en perfusion courte et conseillée pour les autres modes d'administration. Du mannitol est souvent administré en association avec l'hydratation.

VI-PHARMACOCINETIQUE:

Le CISPLATINE n'est pas métabolisé par le foie. Il est largement distribué dans le plasma et les différents tissus. Le platine est éliminé, principalement, par le rein.

Le platine libre (non fixé aux protéines) a une demi-vie courte, inférieure à 50 minutes. Le platine total (libre + fixé aux protéines) présente deux phases différentes.

On retrouve du platine pratiquement dans tous les tissus (rein, foie, prostate, vessie, ...). Trois semaines après une cure, le platine intratumoral est toujours détectable.

La voie rénale est la voie principale d'élimination. Seul le platine libre ou celui fixé à des molécules de faible masse moléculaire est éliminée dans les urines. 40 à 70 % du platine injecté peuvent être éliminés dans les urines suivant le mode d'administration.

Il faut savoir que le facteur majeur de variabilité pour la pharmacocinétique du CISPLATINE est la modification de la fonction rénale.

Ainsi, toute substance néphrotoxique (Le CISPLATINE lui même) entraîne une diminution de l'élimination du platine, une augmentation de la concentration du platine dans le sang et une modification de la distribution. L'insuffisance rénale chronique provoque les mêmes effets.

L'heure d'administration du médicament est également un facteur de variabilité, notamment pour l'élimination et la fixation protéique.

VII-EFFETS SECONDAIRES:

On peut observer des nausées et vomissements. D'autre part, le CISPLATINE présente une néphrotoxicité, neurotoxicité, ototoxicité et myélotoxicité dose-dépendante avec effet cumulatif. Les réactions de type anaphylactiques et autres toxicités sont rares.

VIII-CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES:

Les médicaments néphrotoxiques et ototoxiques tels que les aminosides sont à proscrire.

IX-PRECAUTIONS D'EMPLOI:

Avant chaque cure, une NFS et un audiogramme doivent systématiquement être effectués. On doit évaluer la clairance de la créatinine, avant et au cours du traitement. De plus, la surveillance de l'ionogramme est nécessaire durant la cure.

L'hyperhydratation doit être commencée 24 heures avant la première injection. Enfin, les appareils à perfusion ne doivent comporter aucune pièce en aluminium, car le contact avec le CISPLATINE risque de dégrader la molécule.

X-INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Elles correspondent aux cancers du testicule, de l'ovaire, des voies aérodigestives supérieures, du poumon, ...

- CONCLUSION -

A la suite de cette étude médicamenteuse détaillée, on peut établir les diverses caractéristiques communes aux drogues antitumorales qui sont:

- *Une activité Cytostatique malgré leur mode d'action très différent
- *Une activité dose-dépendante, qui, malheureusement, n'épargne pas les tissus sains
- *Leur utilisation en cure de quelques jours, séparées par des intervalle de quelques semaines
- *Une administration par voie intraveineuse dans la majorité des cas
- *Divers effets secondaires en commun (Hématotoxicité, nausées, vomissements, alopecie, ...)
- *Une génotoxicité qui contre-indique formellement l'emploi de ces médicaments en cas de grossesse ou d'allaitement

Cette toxicité explique l'inscription de toutes ces spécialités au tableau A et les risques encourus par le personnel hospitalier amené à manipuler des médicaments anticancéreux administrables per os ou par voie parentérale.

Ainsi, la troisième partie de ce travail essaiera de dé-

crire, le plus clairement possible, les procédés adéquates à la reconstitution des
cytostatiques injectables en milieu hospitalier.

*Protocoles de reconstitution des
cytostatiques injectables
au CHRU de Limoges*

L'existence d'une relation entre une certaine "maladie" et une profession fut remarquée par Sir Perceval Pott, en 1775 (cancer du scrotum chez les ramoneurs).

Par la suite, un rapport finlandais (Selevan et coll.) démontre le fait qu'une exposition aux antinéoplasiques durant les trois premiers mois de la grossesse, augmente considérablement le risque d'avortement. (31)

Mis au point en 1975, le test d'Ames permet de mettre en évidence le pouvoir mutagène des substances anticancéreuses. Son principe de base repose sur l'observation d'une prolifération de colonies bactériennes (souches de salmonella sélectionnées) placées dans un milieu nutritif sans histidine, en présence d'urines de personnel manipulant des cytostatiques après 48 heures d'incubation. Toutefois, la mesure du pouvoir mutagène par ce test n'est pas spécifique pour contrôler la contamination de ces personnes par des anticancéreux.

L'étude des modifications chromosomiques telles que la recherche d'une augmentation de la fréquence des lésions chromosomiques et des échanges de chromatides-soeurs dans certaines cellules, permet également de révéler la mutagénicité des agents cytostatiques. (21)

En 1976, des réactions allergiques, après manipulation sans précaution, furent rapportées en France, par Estryn Behar.

A l'institut Pasteur, la presse fait état de cancers qui auraient été provoqués par des manipulations.

En 1980, la presse australienne des Pharmaciens hospitaliers rend obligatoire le respect des protocoles pour la manipulation des antinéoplasiques, aussi bien dans les pharmacies hospitalières que dans les unités de soins et publie "Guidelines for safe handling cytotoxic drugs in pharmacy departments and hospital wards".

Six ans plus tard, à la suite d'une plainte du personnel soignant, le département du travail américain suit l'exemple de l'Australie avec la publication de "OSHA (Office of Occupational Medicine, US Department of Labor) work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs".

Enfin, la France décide de faire paraître la circulaire ministérielle n°678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des cytostatiques en milieu hospitalier. (31)

Ainsi, depuis environ une dizaine d'années, les études consacrées à la toxicité des médicaments anticancéreux, en particulier, sur le personnel reconstituant les cytostatiques injectables, sont nombreuses.

De ce fait, l'analyse des risques potentiels liés à la manipulation des antinéoplasiques fera l'objet de la première partie de ce chapitre.

Puis, nous commenterons les résultats obtenus à la suite d'une enquête réalisée au sein du personnel infirmier de l'hôpital et concernant la manipulation occasionnelle des drogues anticancéreuses dans les unités de soins non équipées de hotte.

La rigueur de prescription et de préparation des médicaments anticancéreux et la protection du personnel amené à faire cette préparation explique en grande partie, la mise en place d'une unité centralisée de reconstitution des cytostatiques au niveau de la pharmacie centrale du CHRU Dupuytren de Limoges, depuis janvier 1990. Donc, dans un deuxième temps, les procédures à adopter pour la reconstitution centralisée des anticancéreux injectables seront décrites de manière détaillée.

EFFETS TOXIQUES LIES A LA MANIPULATION DES ANTICANCEREUX

Les risques auxquels sont exposés les personnes manipulant des drogues antitumorales sont la résultante de la toxicité inhérente au médicament et de l'importance de l'exposition directe de ces personnes lors de leur travail.

Les voies potentielles d'exposition lors de la manipulation des agents antinéoplasiques sont l'absorption cutané-muqueuse et l'inhalation d'aérosols de produits médicamenteux.

Si l'exposition par contact cutané direct avec les cytotoxiques liquides est manifeste (bris ou renversement d'un flacon, piqûre malencontreuse ou projection oculaire), par contre, l'exposition par inhalation de produits aérosolisés ne l'est pas.

La libération des anticancéreux au décours des préparations peuvent intervenir de diverses manières:

- ouverture des ampoules
- extraction de l'aiguille préleveuse d'un flacon
- surpression dans un flacon
- expulsion de l'air d'une seringue lors de l'ajustement des volumes précis
- volumes non prélevés dans des contenants laissés ouverts

On peut, en effet, noter qu'il n'est pas rare, lors de préparations des anthracyclines ou des anthracène-diones, d'observer de nombreuses petites tâches rouges ou bleues dans les compresses ou sur le champ de travail.

Les risques concernant les pouvoirs tératogène ou mutagène des cytostatiques vis-à-vis des manipulateurs ont été étudiés chez l'animal. Cependant, les doses et voies d'administration utilisées n'ont souvent rien à voir avec les modalités d'administration chez l'homme. (49)

Ainsi, l'utilisation large de ces médicaments est trop récente pour qu'un impact direct sur le personnel les manipulant soit observé, malgré le signalement d'une augmentation du taux d'interruption spontanée de grossesses. (28) Toutefois, l'importance du risque ne doit être ni mésestimé, ni surévalué. L'emploi de hotte à flux d'air laminaire vertical et le respect des procédures de manipulation permettent de réduire complètement ces risques.

I-TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX POUR LES MANIPULATEURS: (15)

Cette toxicité implique la pénétration dans l'organisme de la molécule et éventuellement sa bioactivation. Elle peut être immédiate ou chronique.

A-TOXICITE IMMEDIATE:

Nausées, maux de tête, vertiges et réactions allergiques peuvent être observés. En cas de piqûre accidentelle, on peut noter l'apparition d'une nécrose cutanée, si le produit est très irritant.

B-TOXICITE CHRONIQUE:

On peut observer des réactions allergiques comme des prurits, urticaires ou rash érythémateux. Quant aux

effets mutagène et tératogène des cytostatiques, des travaux tendent à démontrer ce risque chez le manipulateur (mise en évidence, in vitro, d'un pouvoir mutagène dans les urines, existence d'altérations chromosomiques) et des arguments tendent à pondérer les observations précédentes (résultats non retrouvés par d'autres équipes, ...).

II-NOTIONS DE NIVEAUX D'EXPOSITION:(15)

Malgré l'impossibilité de quantifier le risque à long terme lié à la manipulation des cytostatiques, celui-ci ne saurait être écarté. Par conséquent, les méthodes permettant la prévention de ce risque doivent être systématiques.

L'intensité du contact avec des substances anti-tumorales est difficile à définir, toutefois, il est possible de faire appel à des notions subjectives d'où l'existence de trois catégories de niveaux d'exposition:

A-NIVEAU D'EXPOSITION I:

Ce niveau nécessite impérativement une unité centrale de reconstitution, puisque dans ce cas, il y a préparation et administration des cytostatiques de manière intensive (centres de lutte contre le cancer et hôpitaux ayant des services d'oncologie à activité importante).

B-NIVEAU D'EXPOSITION II:

Ce niveau nécessite le respect des procédures minimales requises pour une manipulation correcte

des cytostatiques dans une unité de soins non centralisée. L'utilisation d'une hotte à flux d'air laminaire vertical semble utile. Dans ce cas, il y a préparation et administration d'anticancéreux en quantité modérée (unités de soins accueillant de manière régulière mais discontinue des malades justiciables de traitements anticancéreux).

C-NIVEAU D'EXPOSITION III:

Ce niveau nécessite juste le respect des procédures citées dans le paragraphe précédent, car, dans ce cas, la préparation et l'administration des anticancéreux sont occasionnelles (unités non spécialisées ou manipulation des antinéoplasiques par une infirmière effectuant des soins à domicile).

ENQUETE SUR LES CONDITIONS DE MANIPULATION DES CYTOSTATIQUES INJECTABLES
DANS LES SERVICES DE SOINS

Cette enquête a été menée au CHRU de Limoges durant le mois d'août 1990. L'objectif visé était de se renseigner sur les procédures de manipulation des cytostatiques dans les unités de soins administrant ce type de médicaments. Tous les entretiens ont été réalisés à partir de rendez-vous pris personnellement avec les personnes concernées (surveillantes générales ou infirmières). Il s'agissait d'un questionnaire (c.f Fig.1) dans lequel il suffisait de répondre par OUI ou par NON.

QUESTIONNAIRE
(FIGURE 1)

- CONDITIONS DE RECONSTITUTION DES CYTOSTATIQUES INJECTABLES -
DANS LES UNITES DE SOINS DU CHRU DE LIMOGES

*SERVICE: _____

*NOM DE LA SURVEILLANTE: _____

Local de reconstitution -

.Pièce spécifique,.....	OUI =	0 % , NON = 100 %
.Possibilité d'accès pendant la manipulation,.....	OUI =	100 % ,NON = 0 %
.Réglementation de l'entrée du local lors de la reconstitution,.....	OUI =	0 % , NON = 100 %
.Surface de travail spécifique,.....	OUI =	50 % , NON = 50 %
.Matériel de reconstitution dans le local même,.....	OUI =	75 % , NON = 25 %
.Stockage nominatif après reconstitution,.....	OUI =	50 % , NON = 50 %
-à +4 °C,.....	OUI =	100 % , NON = 0 %
-à l'abri de la lumière,.....	OUI =	100 % , NON = 0 %
.Protocole d'entretien ménager spécifique,.....	OUI =	25 % , NON = 75 %

Matériel de travail -

.Cagoule à usage unique,.....	OUI =	0 % , NON = 100 %
.Masque de protection à usage unique,.....	OUI =	66,6 % , NON = 33,4 %
.Blouse à manches longues et poignets élastiques à usage unique,.....	OUI =	8,3 % , NON = 91,7 %
.Gants en latex à usage unique,.....	OUI =	100 % , NON = 0 %
.Surchaussures,.....	OUI =	0 % , NON = 100 %

- .Lunettes de protection,.....OUI = 0 % , NON = 100 %
- .Champ de soins stérile (face absorbante et face imperméable),.....OUI = 16,6 % , NON = 83,4 %
- .Compresses stériles,.....OUI = 100 % , NON = 0 %
- .Poubelles plastiques incinérables,.....OUI = 16,6 % , NON = 83,4 %
- .Antidotes à proximité en cas d'accident,.....OUI = 0 % , NON = 100 %

Personnel -

- .Existe-t'il une sélection préalable du personnel manipulateur (femme enceinte,allergie) ?.....OUI = 25 % , NON = 75 %
- .Existe-t'il une formation du personnel en ce qui concerne le médicament qu'il manipule(solvant,...) ? ,OUI = 16,6 % , NON = 83,4 %
- .Existe-t'il un suivi médical régulier du personnel ? ,.....OUI = 16,6 % , NON = 83,4 %

Méthodes de travail -

Préparations en solution-

- utilisation de compresses stériles,.....OUI = 100 % , NON = 0 %
- prélèvement avec une seringue luer-lock,.....OUI = 33,4 % , NON = 66,6 %

Préparations lyophilisées-

- utilisation de compresses stériles,.....OUI = 100 % , NON = 0 %
- utilisation d'un set de transfert,.....OUI = 25 % , NON = 75 %

Dans les deux cas-

- indications données au malade sur les éventuels effets secondaires,.....OUI = 100 % , NON = 0 %
- reconstitution et administration par la même personne,,OUI = 100 % , NON = 0 %

Attitude en cas d'incident de manipulation-

.Contamination de l'aire de travail-

-lavage et utilisation de solution neutralisante,....., OUI = 33,3 % , NON = 66,7 %

.Projection-

-cutanée:

*lavage à l'eau et au savon doux,....., OUI = 50 % , NON = 50 %

*consultation médicale,....., OUI = 0 % , NON = 100 %

-oculaire

*lavage à l'eau et au serum physiologique,....., OUI = 50 % , NON = 50 %

*consultation médicale,....., OUI = 50 % , NON = 50 %

.Piqûre malencontreuse-

-lavage et désinfection OUI = 66,6 % , NON = 33,4 %

-consultation médicale,....., OUI = 50 % , NON = 50 %

.Bris d'un flacon-

-protocole correct,....., OUI = 25 % , NON = 75 %

Traitement des déchets et du matériel contaminé-

.recueil correct du matériel à usage unique

tout au long de la manipulation et de l'in-

jection dans un conteneur étanche,....., OUI = 66,6 % , NON = 33,4 %

.recueil du matériel à usage non contenant

dans un sac plastique à incinérer à une tem-

pérature d'au moins 1 000 °C,....., OUI = 33,4 % , NON = 66,6 %

Question finale-

.seriez-vous favorable au fait que vos reconstitutions

soient réalisées par la pharmacie centrale du CHRU ?,...., OUI = 83,4 % , NON = 16,6 %

I-LES SERVICES CONCERNES:

L'enquête a eu lieu dans douze unités de soins qui sont:

- le service de dermatologie
- le service de médecine interne A-aile B-hématologie
- le service de médecine interne A-hôpital de jour
- le service de néphrologie
- le service de neurologie
- le service de pathologie respiratoire II (2ème niveau)
- le service de pathologie respiratoire III (3ème niveau)
- le service de pédiatrie I
- le service de rééducation fonctionnelle
- le service de rhumatologie C
- le service de rhumatologie D
- le service d'urologie

II-ANALYSE DES REPOSES:

A-LE LOCAL DE RECONSTITUTION:

Dans tous les cas, il n'existe aucune pièce de service individualisée à la manipulation des cytostatiques. D'autre part, la réglementation de l'entrée du local pendant toutes les opérations de reconstitution et de préparation des médicaments est inexistante. Seules, cinq unités de soins présentent une surface de travail spécifique à cette tâche. Ce sont:

- les deux services de médecine interne A et celui de pédiatrie I, qui sont équipés d'une hotte à flux d'air laminaire

vertical

-les deux services de pathologie respiratoire, au Cluzeau, qui ont aménagé un plan de travail rudimentaire au niveau des fenêtres de la pièce

Dans les 3/4 des cas, le matériel et les médicaments nécessaires à une préparation, sont dans la salle, même de reconstitution, donc à portée de main.

Enfin, un protocole d'entretien ménager spécifique, après manipulation, n'est entrepris que dans 25 % des cas.

B-LE MATERIEL DE TRAVAIL:

Sur le plan vestimentaire, les infirmières considèrent que les gants sont la protection prioritaire. Ainsi, elles ne voient aucun intérêt à porter une cagoule et des surchaussures puisqu'elles ne manipulent pas dans un local spécifique propre.

De plus, certaines considèrent comme inutile le port d'un masque ou de lunettes de protection, car leur service dispose d'une hotte (médecine interne A et pédiatrie I) ou d'un plan de travail équipé d'une vitre de protection (pathologie respiratoire II et III).

L'utilisation de compresses stériles fait l'unanimité, ce qui n'est pas le cas pour l'usage d'un champ de soins stérile (OUI = 16,6 %) et de conteneurs incinérables destinés à recueillir le matériel contaminé et les déchets. Enfin, leur méconnaissance sur la toxicité des anticancéreux explique l'absence d'antidotes à proximité d'elles en cas d'incident de manipulation.

C-LE PERSONNEL:

seuls, trois services sur douze (pathologie respiratoire II et III et pédiatrie I) exigent une sélection préalable de son personnel manipulateur (femme enceinte, allergie aux cytostatiques). Quant au suivi médical régulier de ces personnes, il est pratiquement inexistant (OUI = 16,6 %).

On note également une méconnaissance du personnel au niveau même du médicament à manipuler dans 83,4 % des cas.

D-STOCKAGE DES CYTOSTATIQUES:

En général, les infirmières administrent immédiatement le médicament après l'avoir préparé, ce qui explique le pourcentage obtenu pour la question: stockage nominatif après reconstitution OUI-NON ? De plus, elles connaissent les conditions de stockage des anticancéreux afin de préserver leur stabilité.

E-METHODES DE TRAVAIL:

L'emploi d'une seringue verrouillable s'effectue seulement dans 33,4 % des cas. D'autre part, le set de transfert est rarement utilisé (OUI = 25 %).

Toute infirmière, qui réalise une préparation, l'administre également. Dans tous les cas, elles préviennent le malade sur les éventuels effets secondaires qui pourraient survenir chez celui-ci.

F-ATTITUDES EN CAS D'ACCIDENT:

La moitié d'entre elles, avouent ne pas savoir l'attitude à adopter en cas d'incident de manipulation.

G-TRAITEMENT DES DECHETS ET DU MATERIEL CONTAMINE:

Les conteneurs incinérables utilisés par la pharmacie centrale lors des reconstitutions centralisées, n'ont été retrouvés qu'en pathologie respiratoire. Sinon, la plupart des services regroupent tout le matériel contaminé dans des sacs plastiques.

III-CONCLUSION:

A la question OUI - NON à la centralisation de ces préparations injectables, toutes les réponses furent positives. Par conséquent, il est clair qu'actuellement, le service pharmaceutique prenant en charge ces reconstitutions répondrait à un réel besoin. Malheureusement, un manque de personnel ne permet pas d'envisager cette perspective dans les mois à venir.

Toutefois, il serait bon de noter que les deux services de médecine interne, sont les seuls à avoir répondu négativement à cette proposition. En fait, ce sont les deux services qui possèdent presque tous les éléments pour travailler dans de bonnes conditions.

FONCTIONNEMENT DE L'UNITE CENTRALISEE DE LA PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LIMOGES

La mise en place de cette unité a répondu à trois critères:

- la rigueur de la prescription et de la préparation des médicaments anticancéreux
- la protection du personnel amené à faire cette préparation
- la réalisation éventuelle d'un gain économique (matériel à investir, médicaments)

I-LE LOCAL:

La structure utilisée comprend une hotte à flux d'air laminaire vertical placée dans une salle propre (12 m^2) équipée d'un sas (5 m^2). Cette pièce est maintenue en surpression d'air propre (classe 40 000 de la norme AFNOR). Cela permet d'éviter toute entrée d'air contaminé provenant du sas. Un manomètre à eau (mm d'eau) indique la surpression qui règne dans la salle de fabrication. (c.f Fig.2)

La matière de base du sol est une résine lisse remontant sur les plinthes du local, ce qui facilite son nettoyage.

L'accès du local est réglementé (signalisation sur la porte extérieure du sas par le sigle "risque biologique" sur fond jaune avec bordure et symbole noir-c.f Fig.3).

Bien évidemment, il y est interdit de boire, de manger ou de fumer.

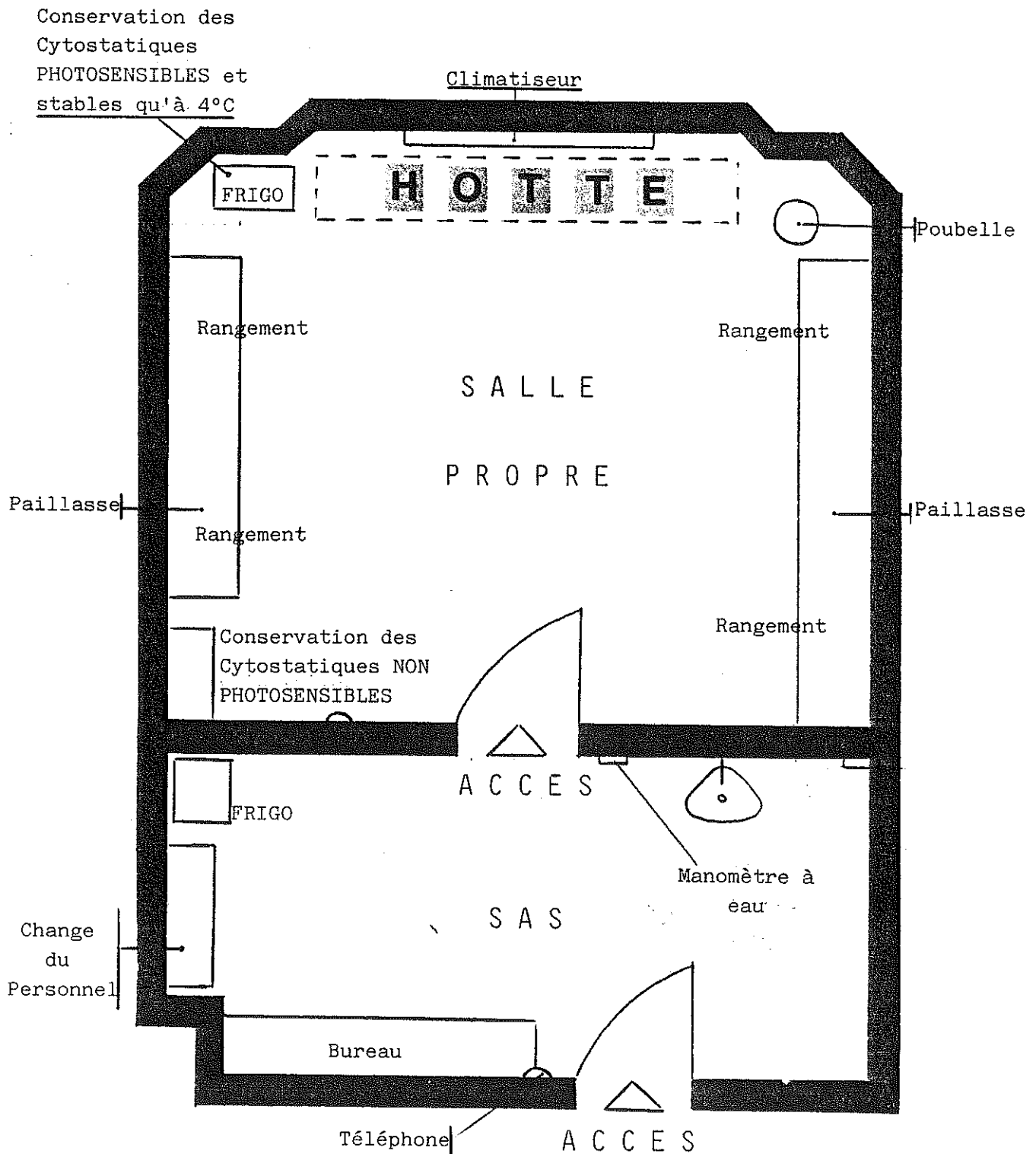
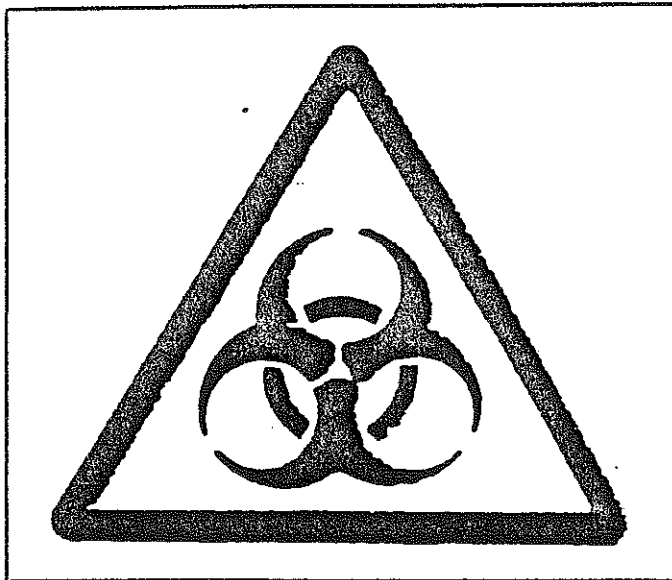


FIGURE 2 :
Plan de l'Unité Centralisée de reconstitution
de la Pharmacie Centrale de
l'Hôpital DUPUYTREN



- FIGURE 3 -

II-L'EQUIPEMENT:

A-LE SAS:

Il permet l'accès à la salle de fabrication et comprend:

- un poste d'eau stérile
- un réfrigérateur
- une armoire de stockage
- un bureau
- un téléphone
- un manomètre à eau

Ce sas présente trois grandes fonctions. En effet:

- Il permet l'habillage et le déshabillage du personnel (lavage des mains également)
- le réfrigérateur permet de stocker les préparations éventuellement réalisées et les poches d'hyperhydratation
- le contrôle des ordonnances et l'établissement des feuilles

de fabrication sont réalisés sur le bureau

B-LA SALLE DE FABRICATION:

Cette pièce est une salle propre alimentée par de l'air filtré et se trouve surpressurisée afin d'éviter toute entrée de particules contaminantes provenant du sas. Dans cette pièce, on trouve:

- un climatiseur servant à pallier l'augmentation de température due au fonctionnement de la hotte
- une hotte à flux d'air laminaire vertical de type II A
- un réfrigérateur pour les anticancéreux à conserver à +4 °C, ainsi que les préparations reconstituées
- une armoire de rangement pour les anticancéreux à conserver à température ambiante
- des éléments de rangements pour les solutés et le matériel consommable
- une soudeuse
- un téléphone

1-ETUDE DE LA HOTTE A FLUX D'AIR LAMINAIRE VERTICAL DE TYPE II A:

Le choix de la pharmacie s'est porté sur une hotte à flux d'air laminaire vertical plutôt qu'un isolateur (isotechnie) très coûteux et nécessitant une grande superficie pour sa mise en place.

Le travail sous la hotte vise à éviter:

- toute contamination microbienne, source de dangers majeurs chez les patients fréquemment immunodéprimés
- tout contact et toute inhalation par le manipulateur, de substances potentiellement toxiques

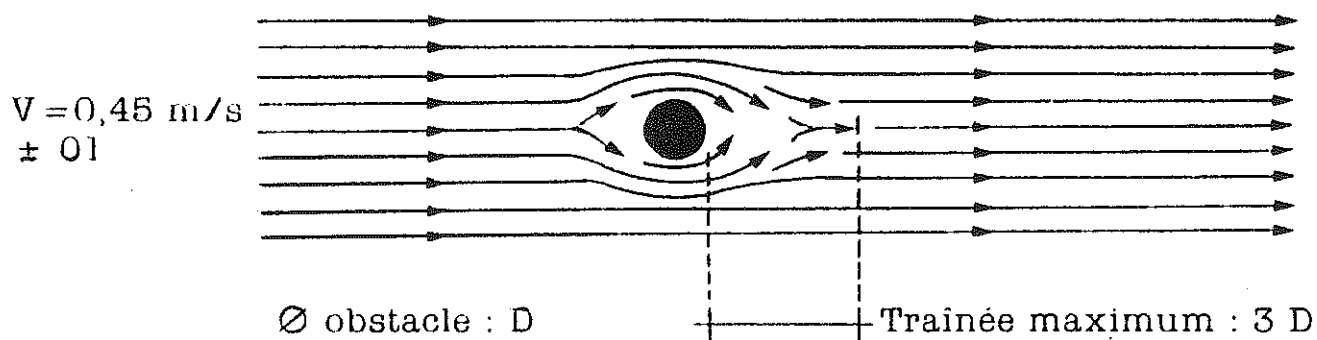
a-Notion de flux laminaire:(50)

C'est un flux aérien pour lequel la totalité de l'air, à l'intérieur d'un espace délimité, se déplace à une vitesse uniforme le long de lignes parallèles et orientées dites de flux, avec le minimum de tourbillons. Cependant, pour qu'un écoulement soit laminaire, il est impératif que sa vitesse se situe entre 0,35 et 0,55 m/s d'où une vitesse moyenne de l'air de 0,45 m/s, notamment en ce qui concerne la sortie des agents contaminants de la zone protégée. (c.f Fig.4)

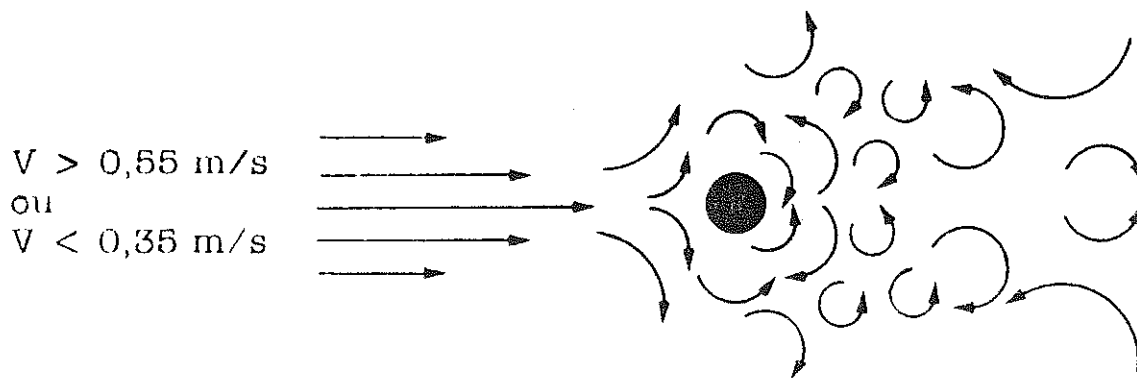
b-Les filtres HEPA (High efficiency particulate air filter units):(50)

Ce sont des filtres absolus dont le degré de séparation sera de 99,97 % et susceptibles de capter des particules sub-microniques. On les utilise dans les blocs opératoires et les salles blanches. Le degré de pénétration du filtre représente en pourcentage, les particules traversant le filtre. La surface active d'un filtre HEPA est réalisée avec des feuilles plissées de substances synthétiques non tissées et développe environ 50 à 70 fois la surface apparente. La vitesse de transit du flux à ce niveau est donc 20 fois plus lente qu'à la sor-

Figure 4 : Comportement de l'air laminaire autour d'un obstacle :
(50)



Comportement de l'air turbulent (non laminaire) autour d'un obstacle :



tie de l'enceinte contrôlée. Les particules vont être retenues sur le filtre par différents phénomènes:

- tamisage
- impaction
- interception
- diffusion

c-Principe de fonctionnement et description de la hotte:(c.f Fig.5)

La pharmacie centrale du CHRU de Limoges est équipée d'une hotte à flux d'air laminaire vertical de type II A.

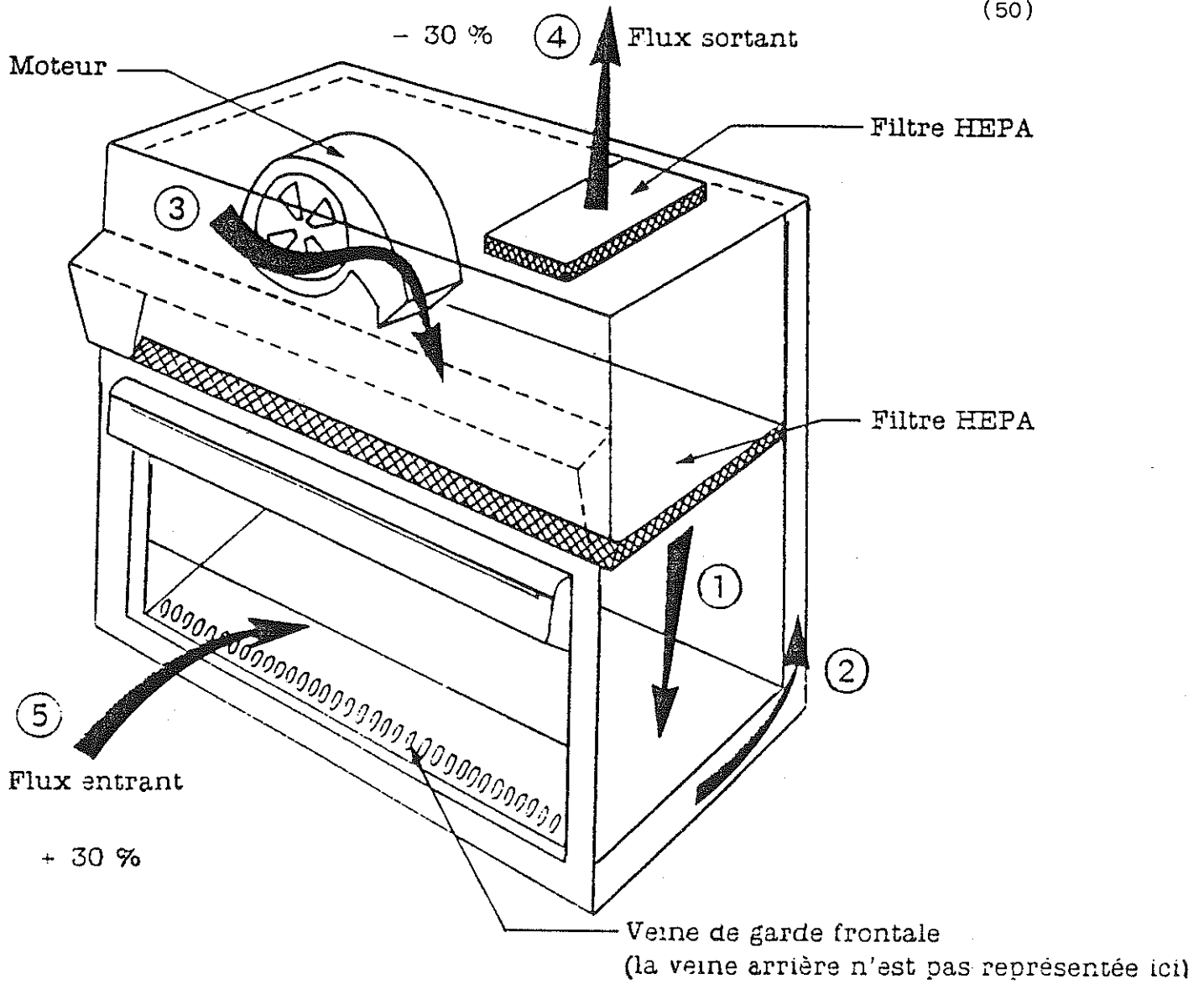
Cette enceinte se compose d'une chambre de manipulation en dépression partiellement ouverte sur le devant, ce qui permet la protection du manipulateur. Celle du produit est réalisée à l'aide d'un flux d'air laminaire dirigé vers le bas à travers un filtre à très haute efficacité. La dépression de l'enceinte est provoquée par un rejet forcé d'air d'au moins 30 %. Ce rejet est évacué à travers un filtre à haute efficacité soit dans la pièce (type II A), soit dans une conduite extérieure (type II B). (15)

La possibilité de fermer le poste de travail par un bandeau équipé d'une lampe UV permet de limiter la contamination en dehors des périodes d'utilisation. Néanmoins, il faut savoir que les lampes UV n'ont qu'une durée de vie efficace très courte et que les rayonnements qu'elles produisent, dénaturent les polymères plastiques.

- FIGURE 5 -

Schéma de circulation du flux dans une hotte verticale

(50)



La hotte est installée hors des circuits de passage et éloignée de toute source de contamination.

Enfin, le contrôle des installations et maintenance doit être rigoureux et suivi (étanchéité, vitesse de flux laminaire,...). La norme AFNOR X 44-201 détermine l'ensemble des exigences de sécurité valables pour les divers types de hottes et les contrôles correspondants.

2-INVENTAIRE DU MATERIEL DE FABRICATION:

Il est représenté par:

- aiguilles stériles à usage unique
- seringues stériles à usage unique:
 - .Luer-lock (10,20,30 et 60 ml)
 - .non verrouillables (2 et 5 ml)
- bouchons luer femelles

- cassettes-réservoirs
- infusors
- solutés massifs verre et poches plastiques

- gants latex à usage unique
- set de transfert
- plateau
- compresses stériles
- champs stériles à usage unique (face supérieure absorbante-face inférieure imperméabilisée)

- antiseptiques
- récipients d'évacuation incinérables étanches pour le recueil des déchets et des aiguilles usagées

III-METHODES DE TRAVAIL:

L'équipe de l'unité centrale de reconstitution est composée de trois personnes:

- un interne ou assistant
- un préparateur
- un pharmacien responsable

Ceux-ci ont reçu une formation pratique et théorique.

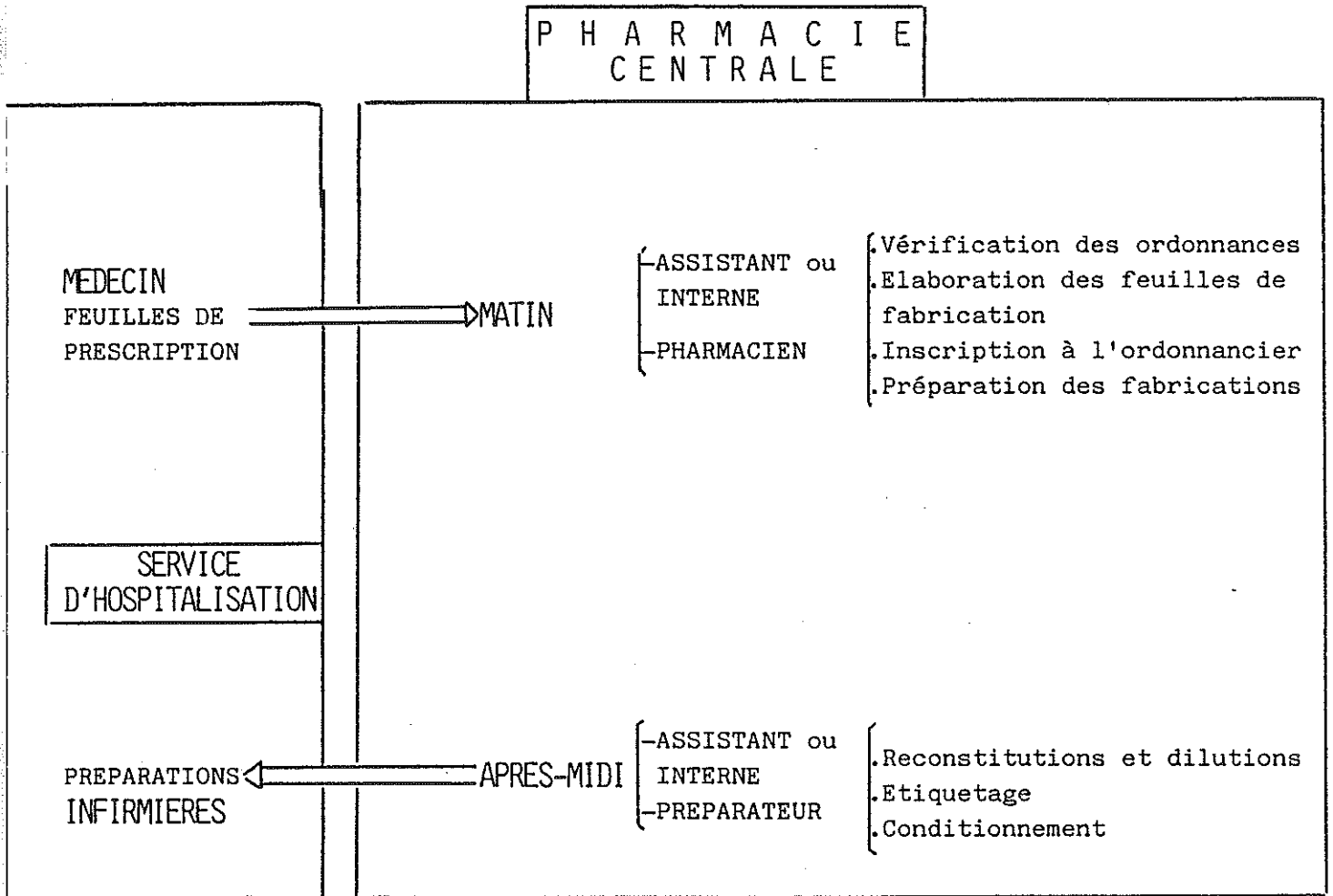
L'organisation du travail (c.f Fig.6) se fait en deux temps:

*Premier temps de 11 h à 12 h: travail préparatoire à la fabrication, c'est à dire:

- vérification des ordonnances et inscription à l'ordonnancier
- rédaction des feuilles de fabrication
- sortie du matériel nécessaire à la fabrication

Ces tâches sont principalement assurées par l'interne ou l'assistant et le pharmacien.

- FIGURE 6 -



- ORGANISATION DU CIRCUIT ENTRE LE SERVICE DE SOINS ET LA PHARMACIE -

*Deuxième temps à partir de 13 h 30: fabrication
proprement dite assurée par le préparateur com-
me manipulateur et puis l'interne ou assistant
comme aide.

Il y a toujours deux personnes pour l'
ensemble de ces prestations. Elles s'entraident et assurent
surtout un double regard de contrôle sur la prescription,
la fabrication et l'étiquetage.

A-TRAVAIL PRELIMINAIRE DE LA FABRICATION:

1-LA PRESCRIPTION MEDICALE:

Le médecin prescripteur remplit l'ordonnance
de chimiothérapie spéciale (c.f Fig.7) conçue pour remplir
un triple rôle:

- la prescription de l'intégralité d'une cure
- un guide de reconstitution des cytostatiques
- un guide d'administration de la chimiothérapie

Véritable "véhicule" de l'information chimiothé-
rapeutique, la feuille de prescription comprend:

- l'identification du malade (étiquette informatique)
avec son poids, sa taille et sa surface corporelle
- l'identification du service
- le nom et la posologie des médicaments anticancéreux
- la dose exacte à administrer

Nom prescripteur : NOURIGAT
 Date : 2 1 90
 Signature : Nourigat

Taille (m) : 1,54 m
 Poids (kg) : 43 kg
 Surface corporelle : 1,36 m²
 Protocole : B.E.H.P
 Cure n° : A

Date : 2 1 90
 Signature pharmacien : Nourigat

C.H.R.U. LIMOGES

PHARMACIE

CHIMIOTHÉRAPIE

Poste 51013

Médicaments posologie mg/m ² /jour	Date	2 0 1 90	3 0 1 90	4 0 1 90	5 0 1 90	9 0 1 90
Bleomycine 15mg box Totale	Dose (mg) Administ. : voie/temps Solvant : nat./vol. (1)	J1 15mg PC 24h NaCl 0,9% 1000ml	J2 15mg PC 24h NaCl 0,9% 1000ml	J3 15mg PC 24h NaCl 0,9% 1000ml	J4 15mg PC 24h	J8
Epidesine 3mg	Dose (mg) Administ. : voie/temps Solvant : nat./vol.	IT 4mg				IT 4mg
Cisplatyl 50mg	Dose (mg) Administ. : voie/temps Solvant : nat./vol.	EPPS 10ml Perf 3h NaCl 0,9% 250ml				EPPS 10ml
Anétyeine 8mg	Dose (mg) Administ. : voie/temps Solvant : nat./vol.	IT 11mg EPPS 25ml				
	Dose (mg) Administ. : voie/temps Solvant : nat./vol.					

- FIGURE 7 -

D.T. : dose totale
 I.T. : Intratubulaire, I.V.D. : intraveineuse directe, P.R. : perfusion rapide, P.C. : perfusion continue, S.E. : seringue électrique, I.M., S.C....

-la nature et le volume du soluté d'administration

-la voie et la durée d'administration

Une fois remplie et signée par le médecin prescripteur, l'ordonnance est acheminée en double exemplaire à la pharmacie avant 11 heures. Le double est retourné au service avec les préparations; l'original est gardé à la pharmacie.

2-VERIFICATION DES ORDONNANCES:

Après réception des ordonnances, un des membres de l'équipe doit successivement vérifier:

a-Le nom et la signature du prescripteur-

b-L'identification du malade-

c-La surface corporelle du malade:(30)

Elle permet de fixer la posologie optimale des cytostatiques. L'évaluation de la surface corporelle (exprimée en mètres carrés) se fait à partir de la taille (en centimètres) et du poids (en kilogrammes) d'où l'utilisation de tables de calcul circulaires ou de réglettes.

Au cours d'une chimiothérapie, la mesure initiale de la surface corporelle doit être répétée, afin de réajuster les doses de médicaments, car des variations de poids peuvent survenir.

d-Calcul de la dose réelle à administrer:

Elle est calculée à partir de la posologie/m² du produit concerné et de la surface corporelle du malade. Dans le cas d'une pompe, il faut calculer la dose totale à administrer sur cinq jours. Pour certains produits, la posologie est indépendante de la surface corporelle, elle s'exprime directement en dose totale.

Il est également très important de vérifier le non-dépassement des doses totales cumulées (anthracyclines, bléomycine, ...). Pour cela, il est établi une fiche par malade où chaque ordonnance de chimiothérapie est reportée, avec addition des doses cumulées à chaque nouvelle cure.

e-Choix du solvant et de son volume:

Après reconstitution, la stabilité du principe actif peut dépendre de:

- la durée d'administration
- la nature du soluté d'administration
- la concentration finale du principe actif dans le soluté d'administration

Il est important de vérifier la faisabilité de la prescription. En effet, de nombreuses incompatibilités physico-chimiques existent: (48)

*Le pH: il faut savoir que les principes actifs possèdent une stabilité pour un domaine précis de pH des solutions dans lesquelles ils se trouvent. Les pH moyens des solutions de glucose 5 %, NaCl 0,0 % et d'eau pour préparations injectables sont respectivement de l'ordre de 4,5 ; 6 et 7.

*Les ions chlorures: le cis DDP dans une solution ne contenant pas ou peu de chlorures (inférieur à 0,3 %) cède ses propres ions chlorures au milieu jusqu'à l'obtention d'un équilibre. Cette dénaturation rapide peut être évitée par l'emploi de solutions de NaCl supérieures à 0,3 %.

*Précipitation: la dilution finale du produit peut être aussi capitale.

-ex- Pour le vepeside, une dilution minimale de 100 mg pour 250 ml doit être respectée, sinon on observe une précipitation.

f-Conclusion:

Tout renseignement incomplet, erroné ou omis, fait l'objet d'un entretien téléphonique ou d'une entrevue avec le prescripteur, afin de compléter ou de rectifier les données.

3-ELABORATION DE LA FEUILLE DE FABRICATION:

a-Description de la feuille:

(c.f Fig.8)

A chaque cytostatique correspond une feuille de fabrication où figurent tous les renseignements nécessaires à sa préparation.

Ces feuilles constituent une trace de tous les actes de reconstitution, puis de dilution effectués à la pharmacie. Effectivement, la lecture de la feuille de fabrication permet pour chaque préparation de connaître:

- le service, le nom du malade et la dose à administrer /jour
- la date de fabrication et le nom du manipulateur
- le nombre total d'unités et le dosage du produit à utiliser ainsi que son numéro de lot
- le volume exact de cytostatique à prélever
- le soluté de dilution (nature, volume, numéro de lot, contenant: verre, poches plastiques, cassettes-réservoirs, infusor, ...) à utiliser

A la fin de la journée, les feuilles de fabrication sont archivées dans un classeur, jour par jour.

b-Choix des différents conditionnements selon leur dose:

Le calcul de la posologie d'une chimiothérapie anticancéreuse tient compte de deux paramètres:

-la surface corporelle

-l'état physiopathologique du patient

La conséquence de ce système de calcul est l'existence fréquente d'une inadéquation entre les posologies prescrites et les préparations commerciales.

Afin de s'adapter au plus près, certains laboratoires pharmaceutiques ont prévu, pour chaque cytostatique, différents conditionnements (cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, ...).

Grâce à l'unité de préparation qui permet de travailler dans des conditions aseptiques et grâce à la connaissance de la stabilité des médicaments anticancéreux, les quantités de principe actif restant dans les flacons reconstitués sont utilisées pour une chimiothérapie suivante ou ultérieure.

-ex- Pour une patiente devant recevoir une dose d'épirubicine de 90 mg, deux flacons à 50 mg sont choisis parmi les conditionnements présentés, soit 100 mg. Les 10 mg restants seront réemployés pour la préparation suivante ou récupérés éventuellement en fonction de la stabilité du produit pour une préparation réalisée deux ou trois jours après d'où une économie d'environ 100 francs.

C'est une des raisons pour laquelle toutes les préparations utilisant le même produit, sont faites à la suite les unes des autres (comme le montre la feuille de fabrication); la deuxième raison étant un risque moins important

d'erreur du fait que la concentration (mg/ml) du principe actif reste la même sur plusieurs préparations. Seul le volume à injecter change à chaque préparation.

Cette possibilité de réemploi des restes permet de choisir et d'utiliser, pour les médicaments présentés sous plusieurs conditionnements et couramment employés, presque des formes haute dose (cisplatine) et donc, de réaliser une économie, car le prix au milligramme est plus faible pour les forts conditionnements.

c-Calcul du volume à prélever en fonction des concentrations choisies-

d-Choix des contenants:

On utilise pour le conditionnement et l'administration des solutions de cytostatique différents types de matériaux:

-le verre (flacons de perfusion)

-les matières plastiques:

.poches souples pour perfusion (chlorure de polyvinyle)

.seringues (polyéthylène, polypropylène)

.tubulures perfusantes

.sites d'accès veineux (chambre et pompe implantables, pompes portables)

Le contact du matériau avec le cytostatique peut provoquer des interactions se traduisant par des phénomènes d'adsorption, de migration ou des réactions entre solutions et matériau.

Des études comparatives entre le verre et le chlorure de polyvinyle ont montré en particulier:(48)

-une stabilité supérieure pour le chlorure de polyvinyle avec la doxorubicine, le 5 fluoro-uracile et la cytarabine

-mais une incompatibilité stricte entre matière plastique et carmustine, caryolysine, amsacrine

d'où l'importance des choix des contenants lors de la préparation du fait de l'impossibilité du choix de tous les principes actifs pour un même matériau.

En ce qui concerne les systèmes implantables ou portables, tous les agents cytostatiques peuvent être administrés par ces systèmes à condition qu'ils soient compatibles avec les matériaux du réservoir. (latex ou chlorure de polyvinyle).

4-PREPARATION DES ETIQUETTES:

En fin de préparation, poches à perfusion, cassettes-réservoirs et infusors sont étiquetés, donc, le manipulateur se doit de préparer des étiquettes de couleur rouge sur lesquelles y figurent:

- le nom du service
- le nom du malade
- le nom de l'anticancéreux et sa dose
- le jour de la cure
- la date de fabrication
- la date de peremption de la préparation
- le numéro d'ordonnancier, également reporté sur la feuille de fabrication

Toutes les préparations reconstituées, considérées comme magistrales, sont inscrites à l'ordonnancier.

5-PREPARATION DES PLATEAUX A PARTIR DES FEUILLES DE FABRICATION:

Après avoir rempli, en bonne et dûe forme, toutes les feuilles de fabrication, le manipulateur met des surchaussures à usage unique et pénètre dans la salle propre exclusivement réservée aux préparations des cytostatiques injectables.

Il dispose un plateau par produit et par malade sur la paillasse de droite et y place les matières premières et le matériel nécessaires à la réalisation de la préparation ainsi que l'étiquette correspondante. Au fur et à mesure de la sortie des produits et des solvants, les numéros de lot sont reportés sur la feuille de fabrication.

-exemple d'un plateau contenant un anticancéreux injectable sous forme lyophilisée et mis en poche souple:

-le produit (flacon décapsulé) et un set de transfert

ou

-le produit (flacon décapsulé) et son solvant spé-

- cifique avec la seringue nécessaire à la reconstitution de l'anticancéreux et une aiguille
- la poche à perfusion dans laquelle doit être introduit le produit
 - l'étiquette de fabrication
 - la feuille de fabrication

Quant aux ordonnances, elle sont mises chacune dans un plateau, sur la paillasse de gauche, qui servira au recueil des différentes préparations concernant le même malade.

6-NETTOYAGE DE LA HOTTE:

Après la mise en fonctionnement de la hotte, le plan de travail et la vitre sont systématiquement nettoyés (avec de l'alcool 70 %) avant et après chaque manipulation.

B-FABRICATION PROPREMENT DITE:

Les préparations des chimiothérapies à la pharmacie centrale sont assurées par un préparateur et un interne. En général, ce dernier assiste le manipulateur qui travaille sous la hotte.

1-PROTOCOLE D'ENTREE DANS LA PIECE:

Dans le sas, les deux manipulateurs vont successivement:

- se mettre en sous-vêtement afin d'enfiler un pantalon et une veste bleue réservée à cette activité
- mettre des surchaussures en non tissé, ainsi qu'une cagoule à usage unique face au miroir et vérifier qu'aucun cheveu ne dépasse de celle-ci
- ajuster un masque chirurgical à usage unique sur le nez et la bouche. Celui-ci permettra d'éviter les inhalations des produits anticancéreux et réciproquement, d'éventuelles projections rhinopharyngées sur la préparation
- mettre des lunettes de protection

Après lavage chirurgical des mains, le manipulateur s'habille avec une blouse stérile jetable à manches longues et poignets élastiques (projections cutanées évitées).

Les deux personnes se trouvent, ainsi, prêtes à entrer dans la salle propre.

2-TRAVAIL SOUS LA HOTTE:

Une fois dans la salle, l'aide joue un rôle essentiel vis-à-vis du manipulateur puisque celui-ci a les mains propres et par conséquent ne peut plus toucher quoi que ce soit. Donc, il s'assoit et place ses mains sous la hotte et ne les sortira plus durant toute la fabrication.

Ensuite, l'assistant lui donne successivement:

- des gants stériles en latex à usage unique visant à éviter un contact cutané avec le produit
- un champ stérile absorbant et imperméable
- un plateau stérile
- des compresses stériles
- un flacon d'alcool à 70° décontaminé
- une cupule de métal stérile remplie d'alcool 70°
- une poubelle collectrice décontaminée

Donc, seuls les produits stériles ou désinfectés, peuvent pénétrer sous la hotte. La feuille de fabrication est mise sous les yeux du manipulateur.

L'aide lui présente à sa droite le matériel et les produits nécessaires à une seule préparation. Une fois terminée, le manipulateur la pose à sa gauche.

3-ETIQUETAGE - CONDITIONNEMENT DES PREPARATIONS EN FONCTION DE LA PHOTOSENSIBILITE:

L'aide récupère la préparation et procède à son conditionnement. Les flacons à perfusion, les seringues, les cassettes-réservoirs ou les infuseurs bénéficient d'un emballage individuel thermosoudé sur lequel y est collé l'étiquette rouge correspondante (tableau A).

Il faut savoir que l'exposition de nombreuses drogues à la lumière a pour conséquence de provoquer une accélération des processus de dé-

gradation (par exemple: 5-FU, CDDP, déticène). Ces préparations sont donc, protégées de la lumière par un sac opaque, étiquetées et déposées dans le plateau contenant l'ordonnance correspondante. Une croix est marquée sur l'ordonnance dans la case correspondante à la préparation pour éviter le risque d'erreur.

4-DELIVRANCE AU SERVICE:

Une fois prêtes, les chimiothérapies sont stockées à l'extérieur de la salle propre en attente. Le transport des préparations terminées, est assuré par un membre du service de radiothérapie. Ainsi, dans tous les cas, le délai de livraison n'excède guère une heure, si la programmation s'effectue de manière rigoureuse.

C-PROTOCOLES DE RECONSTITUTION:

Les manipulations sont standardisées sous forme de procédures écrites. Elles diffèrent selon le type et le volume du conditionnement final et suivant que le principe actif est conditionné sous forme de lyophilisat ou de soluté injectable.

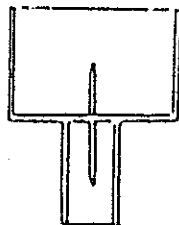
1-RECONSTITUTION DES PRODUITS LYOPHILISES:

Deux cas se présentent:

a-Premier cas:

Si le soluté d'administration est le même que le solvant de reconstitution et si tout le volume contenu dans le flacon est utile, le médicament peut être reconstitué et introduit dans le soluté vecteur à l'aide d'un dispositif de transfert.(c.f Fig.9)

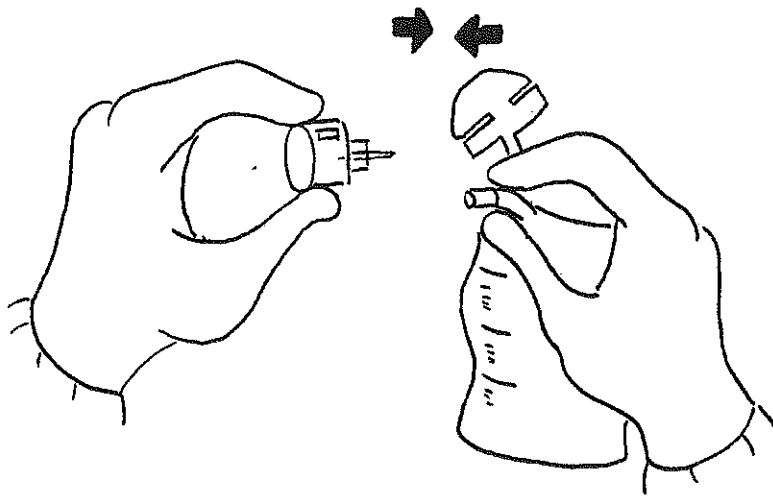
- FIGURE 9 -



Dispositif de transfert

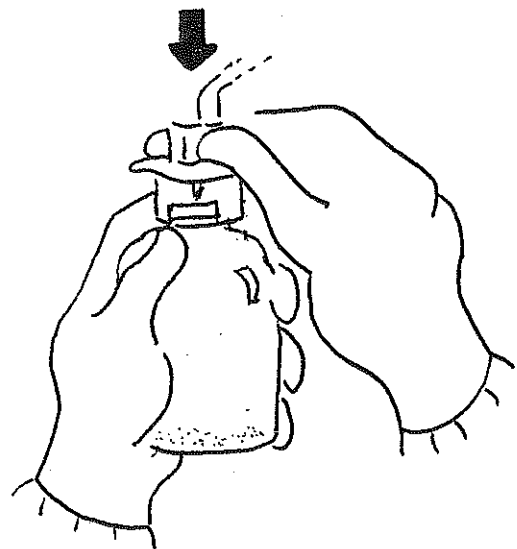
Son mode d'utilisation est le suivant:

- 1°)-Le dispositif de transfert est présenté en sachet pelable. Dégager en priorité la partie étroite du dispositif.
- 2°)-Perforer la première membrane du site d'injection en latex de la poche de solution (c.f Fig.10)

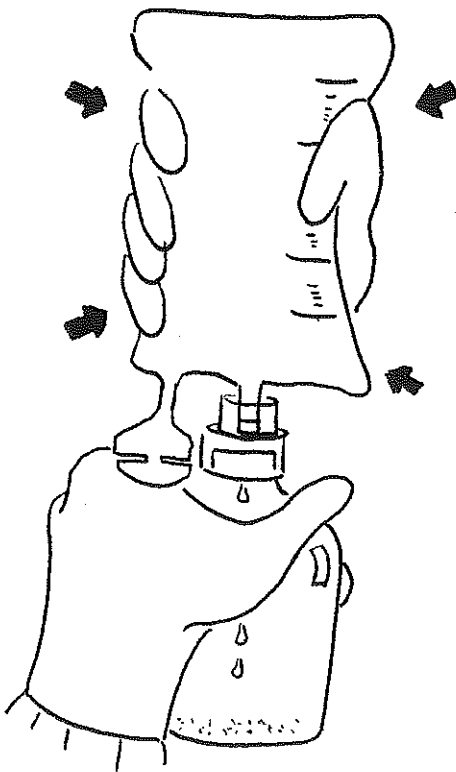


- FIGURE 10 -

MODE D'UTILISATION D'UN
SET DE TRANSFERT



- FIGURE 11 -



- FIGURE 12 -



- FIGURE 13 -

- 3°)-Dégager complètement le dispositif de transfert de son sachet et perforer le bouchon de caoutchouc du flacon de médicament (c.f Fig.11)
- 4°)-Pousser l'ensemble flacon/dispositif de transfert pour perforer la deuxième membrane du site d'injection de la poche de solution.
- 5°)-Par pression sur la poche, injecter de la solution dans le flacon du médicament (c.f Fig.12)
- 6°)-Agiter pour dissoudre totalement le médicament.
- 7°)-Relâcher la pression sur la poche pour permettre le transvasement du médicament dissous.
(c.f Fig.13)
- 8°)-Retirer l'ensemble flacon vide/dispositif de transfert.

b-Deuxième cas:

Si la reconstitution de la poudre nécessite un solvant spécial, il faut:

- 1°)-Aspirer dans la seringue la quantité exacte de solvant qui est ensuite, introduite dans le flacon au moyen d'une aiguille. pour éviter une surpression, réaliser cette opération en injectant une partie du liquide, puis en aspirant un peu d'air et ainsi de suite. Lors de la perforation du bouchon, ce dernier et l'aiguille doivent être dans le flux stérile.
- 2°)-Agiter le flacon alors que la seringue, elle, est toujours solidaire de l'aiguille.

3°)-A la fin de la dissolution,prélever la quantité exacte de liquide.Si l'on n'a pas de prise d'air,injecter de l'air au fur et à mesure des opérations.

4°)-Retirer l'aiguille du flacon avec précaution et faire descendre le produit contenu dans celle-ci en aspirant un peu d'air (afin d'éviter, ensuite,la formation d'un aérosol en ajustant le volume.

5°)-Il faut, donc, ajuster le volume à injecter et chasser les bulles d'air dans une compresse stérile placée à l'extrémité de l'aiguille.

2-PRELEVEMENT DE PRODUITS LIQUIDES:

Dans le cas d'une ampoule-bouteille,le manipulateur applique une chiquenaude (c.f Fig.14) sur leur pointe afin de faire revenir le produit dans le corps de l'ampoule.

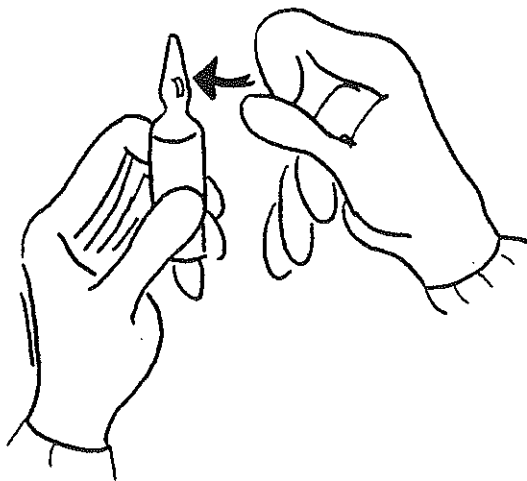
Ensuite,il faut:

1°)-Entourer d'une compresse stérile la zone de brisure de l'ampoule pour éviter une projection de produit,la déchirure des gants ou la coupure des doigts par des éclats de verre.

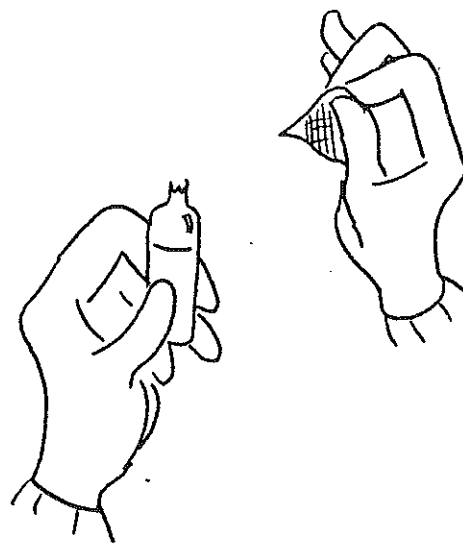
(c.f Fig.15)

L'embout de l'ampoule et la compresse sont jetés dans le récipient destiné aux déchets.Rien ne doit s'interposer entre le col ouvert de l'ampoule et le flux d'air de la hotte.

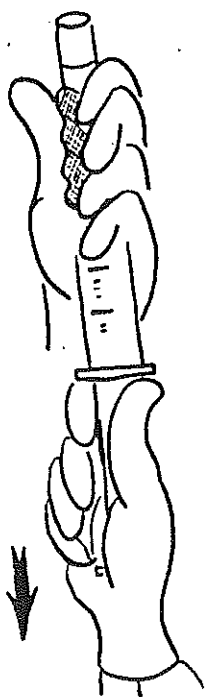
PRELEVEMENT DE PRODUITS LIQUIDES



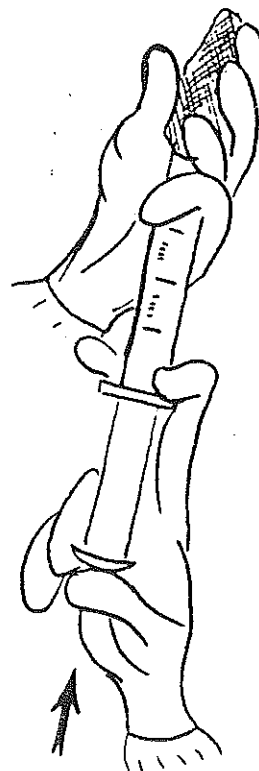
- FIGURE 14 -



- FIGURE 15 -



- FIGURE 16 -



- FIGURE 17 -

2°)-Soutirer le volume à la seringue verrouillable (toujours utiliser une seringue d'un volume supérieur à celui qu'on doit prélever). La seringue permet d'éviter la désolidarisation de l'aiguille et de la seringue.(c.f Fig.16)

3°)-Ajuster le volume à injecter en suivant les deux dernières étapes décrites précédemment.

(c.f Fig.17)

3-MODE D'INTRODUCTION DANS LES DIFFERENTS CONDITIONNEMENTS:

a-Conditionnement dans un flacon à perfusion:

Il faut décontaminer le bouchon du flacon et introduire le médicament anticancéreux au moyen de la seringue préparée précédemment tout en entourant le col du flacon d'une compresse stérile.

b-Conditionnement dans une poche à perfusion:

Il faut procéder de la même manière que pour le flacon à perfusion tout en entourant le site d'injection d'une compresse stérile.L'introduction doit se faire parallèlement au plan de travail.

c-Conditionnement dans la seringue même ayant servi à la préparation de l'anticancéreux:

Dans ce cas,il suffit d'obturer la seringue au moyen d'un bouchon luer femelle stérile, qui résiste à de fortes pressions,après avoir enlevé l'aiguille.

d-Conditionnement dans une cassette-réservoir:

(c.f Fig.18)

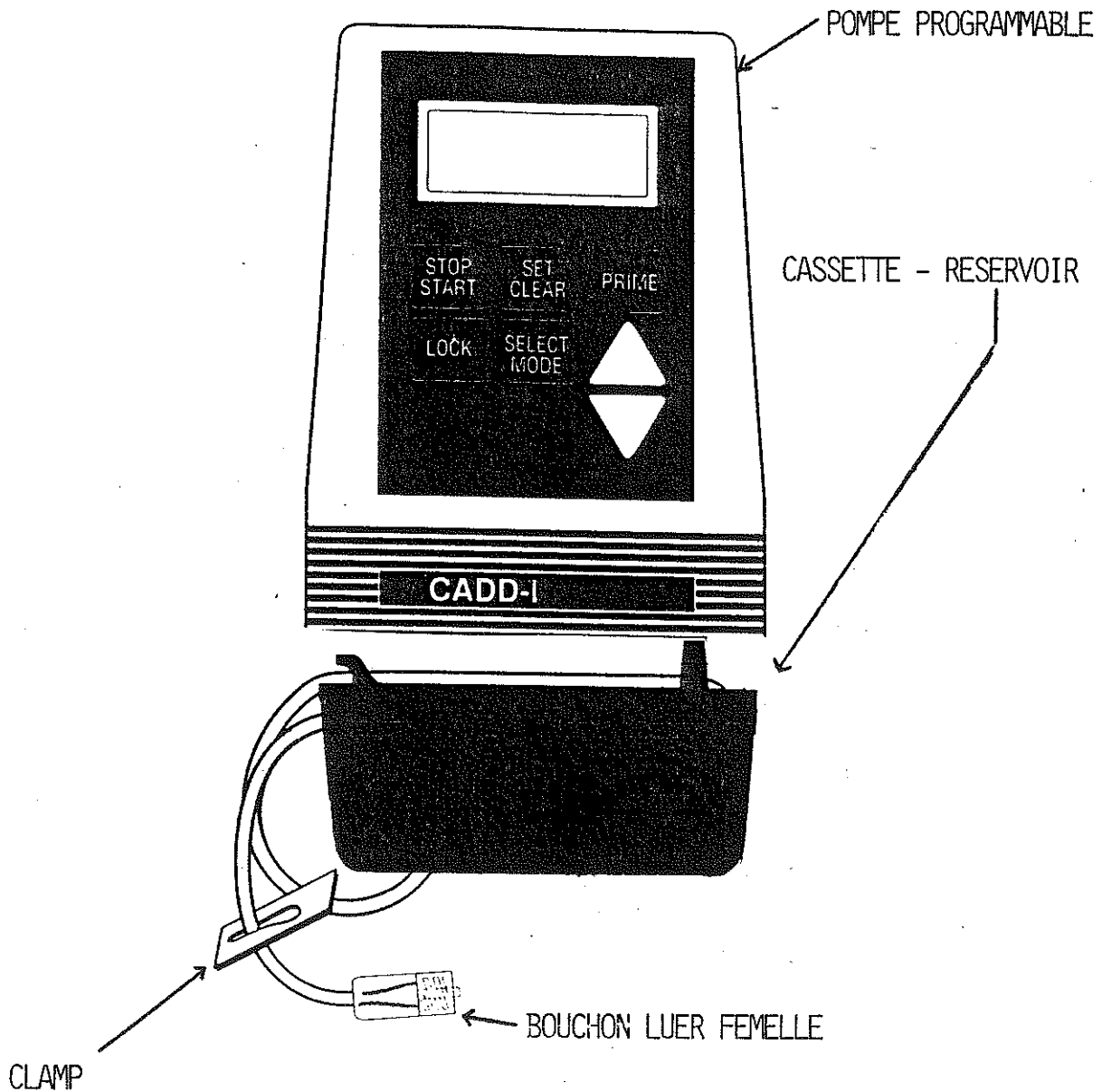
Après déconditionnement de la cassette-réservoir de son emballage, il faut:

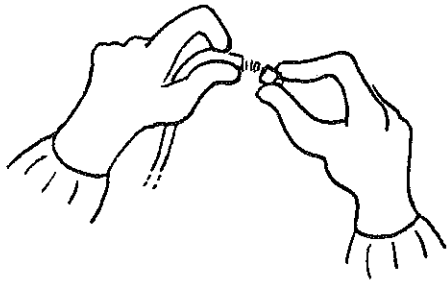
- 1°)-Dévisser le bouchon luer femelle (c.f Fig.18)
- 2°)-Visser la seringue luer-lock, contenant la solution médicamenteuse, sur l'embout luer de la cassette (c.f Fig.19)
- 3°)-Injecter le produit par simple pression du piston de la seringue (c.f Fig.20)
- 4°)-Purger la cassette en tirant sur le piston de la seringue (c.f Fig.21)
- 5°)-Lorsque la cassette ne présente plus aucune bulles d'air, clamper la tubulure (c.f Fig.22)
- 6°)-Puis dévisser la seringue (c.f Fig.23)
- 7°)-Obturer avec le bouchon luer femelle et étiqueter (c.f Fig.24)

Ces cassettes-réservoirs sont ensuite fixées à la base d'une pompe programmable permettant une administration régulière de l'anticancéreux selon un débit et une durée choisis. Le but de ce kit permet d'augmenter l'autonomie du patient.

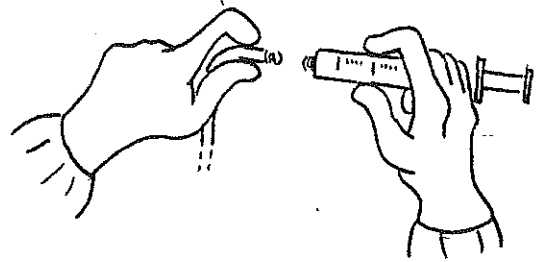
POUR AUGMENTER L'AUTONOMIE DU PATIENT

- FIGURE 18 -

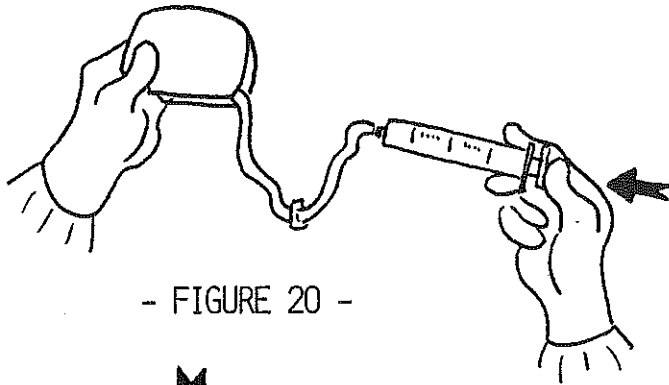




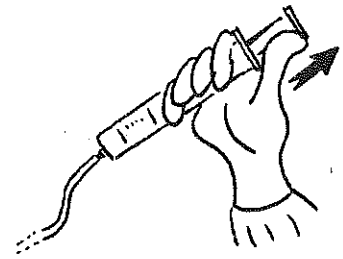
- FIGURE 18 -



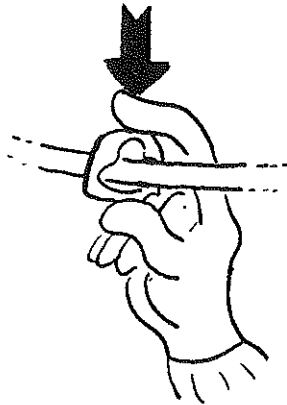
- FIGURE 19 -



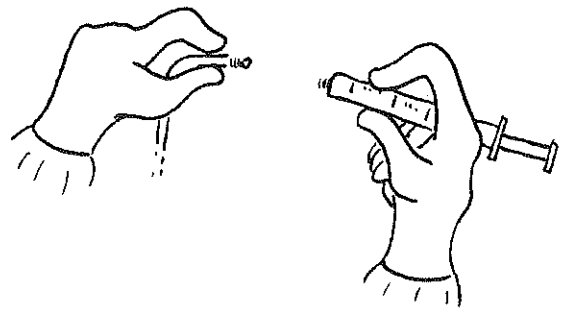
- FIGURE 20 -



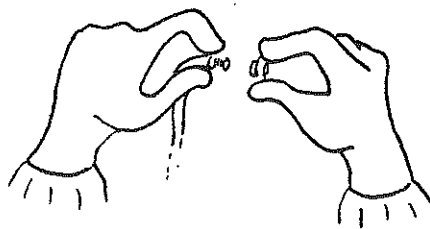
- FIGURE 21 -



- FIGURE 22 -



- FIGURE 23 -



- FIGURE 24 -

- CONDITIONNEMENT DANS UNE -
CASSETTE - RESERVOIR

e-Conditionnement dans un infusor:

Tout comme la cassette-réservoir, l'infusor permet une chimiothérapie continue ambulatoire.

C'est un petit appareil à usage unique, de faible poids (37 g), muni d'un réservoir en forme de ballon, destiné à injecter une solution médicamenteuse, à débit constant.

Lorsque le réservoir de l'infusor est plein, la pression interne de celui-ci est d'environ 490 mm de mercure. La solution est délivrée au travers d'un contrôleur de débit, équipé d'un filtre de 5 microns.

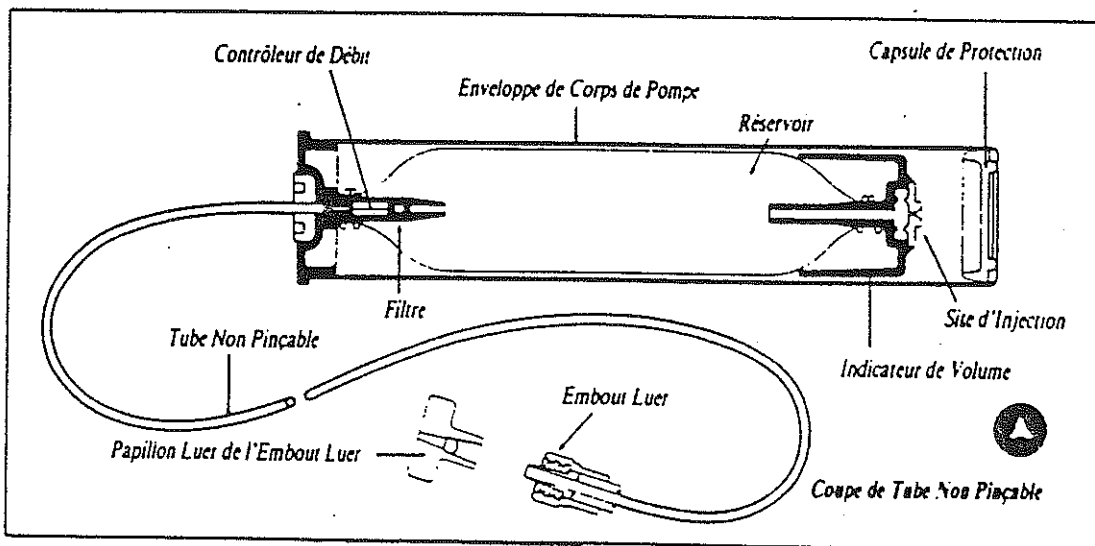
La capacité maximale de ce réservoir est de 60 ml. Son débit est de 2 ml à l'heure pour une solution de glucose à 5 %, à température du corps. (c.f Fig.25)

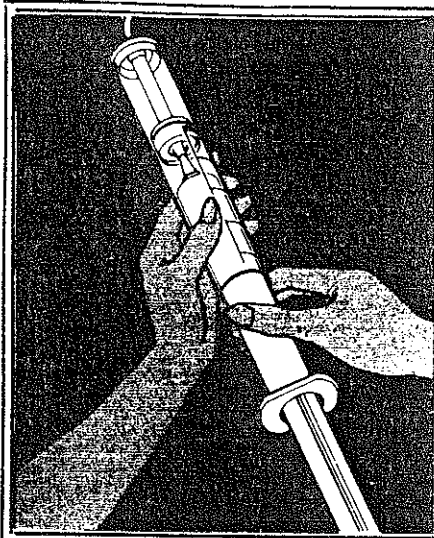
Les modalités de conditionnement du produit dans l'infusor (ou infuseur) sont les suivantes:

- 1°)-Dévisser le papillon luer de façon aseptique.
- 2°)-Visser la seringue (contenant la solution reconstituée d'anticancéreux) sur l'orifice de remplissage de l'infusor en maintenant fermement l'indicateur du volume de façon à ne pas tordre le réservoir. (c.f Fig.26)
- 3°)-Placer l'ensemble seringue-infusor verticalement sur le plan de travail. (c.f Fig.27)

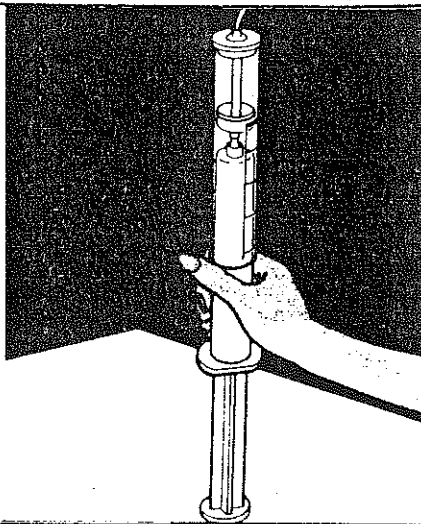
- FIGURE 25 -

INFUSEUR

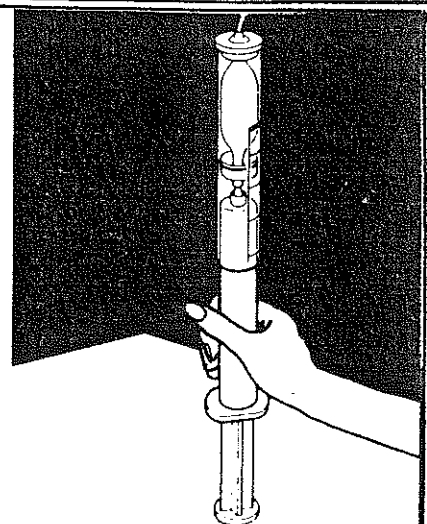




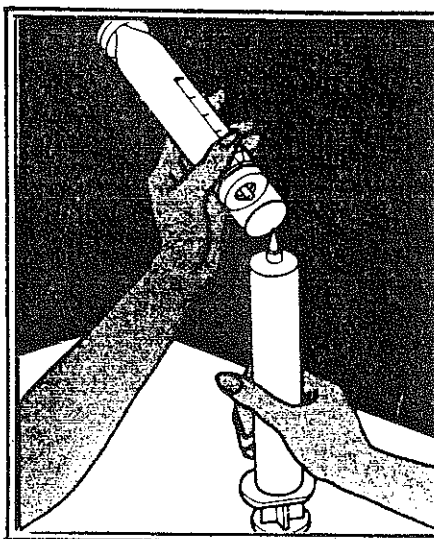
- FIGURE 26 -



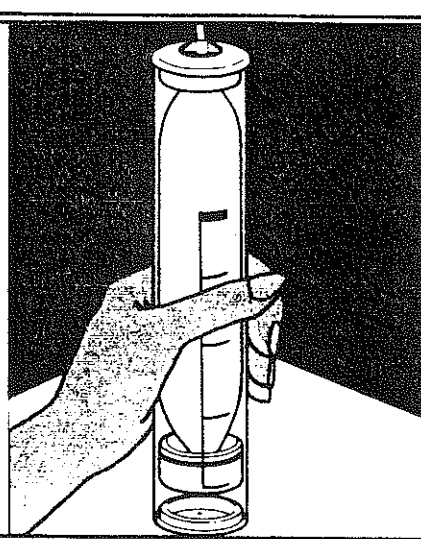
- FIGURE 27 -



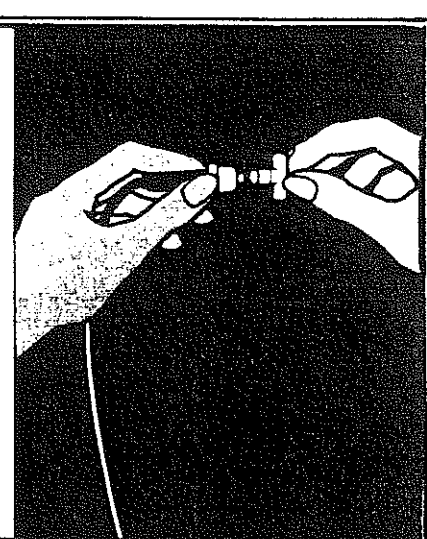
- FIGURE 28 -



- FIGURE 29 -



- FIGURE 30 -



- FIGURE 31 -

- CONDITIONNEMENT DANS UN INFUSOR -

- 4°)-Maintenir une pression jusqu'à ce que la ligne de l'infusor soit remplie sur 4 à 5 cm. Exercer ensuite, une pression franche sur le piston de la seringue pour remplir complètement le réservoir. (c.f Fig.28)
- 5°)-Saisir fermement l'indicateur de volume et dévisser la seringue en prenant garde de ne pas tordre le réservoir de l'infusor. Vérifier l'absence de bulles dans la tubulure. (c.f Fig.29)
- 6°)-Revisser le papillon luer en utilisant une technique aseptique. (c.f Fig.30)
- 7°)-Etiqueter l'infusor. (c.f Fig.31)

IV-LES CONTROLES:

A-CONTROLE BACTERIOLOGIQUE:

Deux fois par mois, un contrôle bactériologique de l'atmosphère est effectué. (Une fois par semaine pour l'atmosphère de la salle propre avant et après fabrication).

Les prélèvements d'air sont réalisés à l'aide d'un biotest RCS. Le principe est le suivant: l'air est aspiré par une turbine et soumis à une accélération centrifuge. Les particules microbiennes contenues dans l'échantillon d'air sont ainsi, précipitées sur la surface du milieu de culture gélosé contenu dans une bande de matière synthétique.

Après prélèvement de la bande, celle-ci est mise en incubation en vue d'une énumération ultérieure.

Le RCS biotest prélève un volume allant de 40 litres à 320 litres (40 litres/mn). Le dénombrement des co-

lonies de micro-organismes est effectué directement à l'oeil nu.
Il est rapporté par unité de volume. (PNC/m³)

Rq-PNC: Particule donnant naissance à une colonie.

B-CONTROLE DES SURFACES:

Utilisation de geloses-contact pour effectuer un contrôle des surfaces.

- plan de travail de la hotte
- paillasses et sol

C-CONTROLE DE LA HOTTE:

La hotte est équipée d'un manomètre indiquant la pression du flux d'air en amont des filtres. Un accroissement de ceux-ci se traduit par une augmentation de cette pression. La vitesse du flux d'air doit, également, être contrôlée.

V-NETTOYAGE:

A-DE LA HOTTE:

Il est effectué par le manipulateur qui garde ses gants. Il ne faut pas éteindre la hotte et la nettoyer à l'alcool 70° à l'aide de compresses. Le protocole consiste en un nettoyage:

- 1°)-de la surface du fond de haut en bas
- 2°)-des côtés verticaux de haut en bas
- 3°)-du plan de travail du fond vers l'avant

Ensuite, le bandeau comprenant la lampe UV doit être remplacé. Une fois par semaine, les grilles du plan de travail sont sorties de la hotte afin d'être nettoyées. Celle-ci est décontaminée à l'eau de javel (12° chlorométrique).

B-DE LA SALLE:

1-LE SOL:

Après chaque fabrication, un nettoyage complet de la salle est réalisé.

- 1°)-balayage humide avec un balai trapèze et une gaze à usage unique
 - 2°)-un lavage des sols avec un balai spécifique sur lequel on applique un bandeau qui a été préalablement trempé dans une solution de détergent-désinfectant.
- Dans les deux cas, on travaille à la godille.

2-LES PAILLASSES:

On utilise des chiffonnettes imprégnées d'alcool 70°.

VI-TRAITEMENT DES DECHETS ET DU MATERIEL CONTAMINE:

Tout le matériel contondant (aiguilles, flacons, ampoules, ...) et les seringues sont placés dans un conteneur étanche résistant à la perforation.

A la fin de la préparation, la poubelle collectrice précédente et le matériel à usage non contondant (champ de travail, compresses, blouses, masques, coiffes, ...) sont placés dans un sac plastique fermé hermétiquement et dûment identifié à l'aide d'un autocollant orange fluorescent sur lequel est inscrit en noir "matériel contaminé-incinérer sans ouvrir-température supérieure à 1 000 °C". En effet, cette température élevée assure la dégradation complète des substances.

VII-CONDUITES A TENIR EN CAS D'INCIDENT DE MANIPULATION:(49)

Les procédures de manipulation à effectuer lors de renversement sont affichés dans la salle, ainsi que l'attitude à adopter en cas d'incident de manipulation.

A-CONTAMINATION DU PLAN DE TRAVAIL:

1-CAS DES LIQUIDES:

Deux cas peuvent se présenter:

a-Renversement inférieur à 50 ml:

Il faut absorber la tâche à l'aide de compres-

ses, en travaillant de l'extérieur vers l'intérieur de celle-ci (étalement du liquide évité), puis effectuer un lavage et rinçage abondant.

b-Renversement supérieur à 50 ml:

Il s'agit de limiter l'étalement du médicament et de neutraliser à l'eau de javel 12° chlorométrique. Après absorption, on lave et rince abondamment.

2-CAS DES LYOPHILISATS:

La conduite à tenir est identique que précédemment, mais il faut opérer à l'aide de compresses humidifiées à l'eau ou par une solution neutralisante. L'humidification est une nécessité fondamentale pour éviter la génération de particules inhalables.

B-PROJECTION OU CONTACT CUTANE:

Le lavage immédiat et abondant à l'eau et au savon doux s'impose. Il faut, ensuite, prévenir le médecin du travail et effectuer une déclaration d'accident. Si une lésion dermatologique apparaît, il est préférable d'aller consulter un médecin spécialisé.
(attitude à adopter si le produit est très vésicant)

C-PROJECTION OCULAIRE:

Il faut également laver immédiatement et abondamment l'oeil atteint à l'eau claire et/ou au serum physiologique, puis, aller consulter un ophtalmologiste dans les plus brefs délais.

D-PIQURE MALENCONTREUSE:

Il s'agit de laver et de désinfecter immédiatement la zone atteinte.

VIII-CONCLUSION:

Une unité centralisée pour la reconstitution des cyto-
statiques offre de nombreux avantages.

Outre la réduction des dépenses réalisée en optimisant l'usage des différents dosages commercialisés pour chaque spécialité en fonction de la prescription et de la gestion des anticancéreux uniquement à la pharmacie, elle évite:

- la multiplication des investissements lourds:hottes,
locaux au sein des autres services
- l'accroissement excessif de la consommation en matériel de protection, à usage unique ou non
- les fautes de manipulation et erreurs d'aseptie

De plus, elle assure la protection du personnel infirmier en limitant le nombre de personnes impliquées dans les reconstitutions médicamenteuses et laisse ainsi, aux infirmières plus de temps à consacrer au suivi de l'administration et au contact des patients.

Conclusion

L'importance croissante de la chimiothérapie, en particulier prophylactique dans le traitement du cancer, se traduit par une augmentation régulière du nombre de cycles réalisés chaque année. Cependant, chaque cure de chimiothérapie est une épreuve pénible pour le malade. Toutes les mesures doivent être prises pour en limiter les inconvénients:

- médication antiémétique contre les vomissements
- casque réfrigérant pour retarder l'alopécie
- etc...(11)

Depuis quelques années, ce problème fait l'objet de plusieurs voies de recherche:(34,35)

.Le développement de nouvelles molécules:

*soit des analogues: produits dérivant de la modification chimique d'une molécule déjà connue. Le but consiste à:

-obtenir une efficacité équivalente, en diminuant la toxicité ou éliminer une toxicité particulièrement gênante

-éviter la résistance à un médicament

ex-THEPRUBICINE* (diminution de la cardiotoxicité et absence d'alopécie)

*soit des produits d'une nouvelle classe

ex-CELIPTIUM* (faible myélotoxicité)

.Nouvelles méthodes modifiant les modalités d'administration:

La chimiothérapie utilisée se développe rapidement du fait de l'acquisition de nouvelles techniques:

- perfusions continues
- pompes externes portables et programmables pour administration systémique ou localisée
- intrapéritonéale
- intrapleurale
- intravésicale
- intra-artérielle

Quant à la chronobiologie, elle est basée sur la variation de manière importante de la cinétique d'un médicament en fonction de l'heure de la prise (administration de cisplatine plutôt le soir, l'effet émétisant étant moindre).

.Nouvelles associations mises au point:

*découverte d'une synergie

ex-l'acide folinique potentialise le 5-FU en diminuant sa toxicité et en rendant les cellules plus chimio-sensibles à cet antimétabolite.

*hyperthermie-chimiothérapie: l'hyperthermie (41 °C) fragilise les cellules tumorales.

.Travaux visant à diriger sélectivement les principes actifs vers les sites antitumoraux par le biais de vecteurs:

De tels vecteurs permettraient d'améliorer l'index thérapeutique des médicaments existants et d'introduire dans l'organisme des molécules dont l'usage est actuellement impossible, du fait d'une trop grande toxicité envers les cellules normales.

Ce sont:

- les microcapsules, microsphères et implants bio-résorbables: supports d'inclusion qui permettent à un médicament d'être déposé dans une tumeur.
- les liposomes, niosomes, nanosphères et érythrocytes qui protègent le médicament contre les dégradations biologiques et possèdent une certaine affinité pour la cible choisie
- les anticorps, les hormones et les lipoprotéines qui nécessitent l'existence d'un caractère spécifique de la cellule tumorale et la possibilité de disposer d'une entité qui reconnaisse ce caractère.

Associée à la chirurgie et à la radiothérapie selon une stratégie optimale qui doit tenir compte de l'histoire natu-

relle de l'affection et des réactions propres du malade, la chimiothérapie joue actuellement un rôle de plus en plus important dans le traitement des cancers.

L'exposition directe et prolongée du personnel de santé aux médicaments anticancéreux doit être réduite au minimum en raison de la toxicité potentielle de ces produits.

Il est donc indispensable, de développer les mesures de protection, à tous les stades de la manipulation de ces agents:

- lors de la reconstitution (dans ce cas, une unité centralisée avec hotte ou isolateur permet de satisfaire aux exigences de rigueur nécessaires à la préparation et à la délivrance des chimiothérapies anticancéreuses).
- lors de l'administration des traitements
- lors de l'élimination des excréta et du matériel contaminé

Cependant, dans les deux cas précédemment cités, les précautions à adopter sont encore trop souvent négligées et cette attitude du personnel hospitalier s'explique par leur manque d'informations sur la cytotoxicité des médicaments anticancéreux.

Bibliographie

- 1-AMIEL,J.L - 50 questions et réponses sur le cancer - Ed.Masson,mai 1983.
- 2-AMIRALT,P et BRIERE,M et FARINOTTI,R - Prevention of anticancer chemotherapy-induced vomiting - J.Pharm.Clin ; 1989 ; 9 ; 45 : 17-21.
- 3-ARDIET,C et BASTIAN,G et FAVRE,R et GOUYETTE,A et HECQUET,B et LOKIEC,F et ROBERT,J et SERRE-DEBEAUVAIS,F et TRANCHAND,B - Guide pratique de pharmacocinétique clinique en oncologie - Ed.Frison-Roche ; sept.1989 ; 62-96.
- 4-BASTIT,Ph - La chimiothérapie anticancéreuse au quotidien - Lettre Q.S cancérologie (Roger BELLON) ; Déc.1982 ; N°16.
- 5-BEROD,T et DUFAY,E et NAVEAU,C et COMBE,M et GEORGE,A et SAUVAGEON,A - Antiémétiques et anticancéreux (1ère partie) - Lyon pharmaceutique ; 1989 ; tome 40 ; N°6 ; 45 : 481-484.
- 6-BEROD,T et DUFAY,E et NAVEAU,C et COMBE,M et SAUVAGEON,A - Antiémétiques et anticancéreux (2ème partie) - Lyon pharmaceutique ; 1990 ; tome 41 ; N°1 ; 45 : 25-36.
- 7-BIO D'ESTREE - Les médicaments - 1986 ; tome 2 ; 14,19,24 : 171-201.
- 8-BRUGERE,J et SCHRAUB,S - Guide de réinsertion des cancéreux traités - Ed.Doïn ; 1980.
- 9-CHAST,F et CALLAERT,S et SAUVAGEON-MARTRE,H - Evaluation of ready-made solutions of anticancer drugs - J Pharm.Clin. ; 1989 ; 8 : 209-221.

- 10-CHEVREL, J.P et DESTABLE, M.D et BREAU, J.L et DILIN, C - Boîtiers de perfusions implantables (implantable infusion devices for systemic chemotherapy - Presse Med. ; 1988 : 17-20
- 11-CLAVEL, M -Effets toxiques de chimiothérapies - Prévention et traitement - Laboratoires LILLY FRANCE ; 40,157.
- 12-CNIMH - Adriamycine*- Dossier du CNIMH ; Janv.-Févr. 1985 ; Tome VI ; N°1; 72-75 :29-32.
- 13-CNIMH - Antiémétiques et chimiothérapie anticancéreuse - Dossier du CNIMH ; Tome IX ; Déc.1985 ; N°83 ; 45,47 .
- 14-CNIMH - Mode d'action des médicaments anticancéreux au niveau cellulaire-Interêt pour les chimiothérapies combinées - Dossier du CNIMH ; 1986 ; Tome VII ; N°5-6 ; 38,54,57 :201-204.
- 15-CNIMH - Protection du manipulateur : recommandations minimales pour la préparation et l'administration des substances anticancéreuses en milieu hospitalier - Dossier du CNIMH ; 1986 ; Tome VII ; N°2 ; 101,102,117 : 35-43.
- 16-CNIMH - Prévention de l'alopécie due à certains antinéoplasiques - Dossier du CNIMH ; Mars-Avril ; 1985 ; Tome VI ; N°2 ; 43 :79-80.
- 17-CNIMH - T.H.P Adriamycine - Dossier du CNIMH ; 1988 ; Tome IX ; N°4 : 131-134.

- 18-CNIMH - Vincristine - Dossier du CNIMH ; Mars-Avril 1985 ; tome VI ; N°2 ; 82-84 : 73-75.
- 19-CNIMH - Vindésine - Dossier du CNIMH ; Déc.1985 ; Tome VI ; N°6 ; 88-91 ; 239-241.
- 20-DE HAAN,J.H et SITSEN,J.M.A et VAN BUREN,C - Les médicaments et leur utilisation - Ed.Christophe Colomb ; Sept.1984 ; 17 : 225-229.
- 21-DELEVAL,M.C - La manipulation des cytostatiques - Lettre Q.S cancérologie (Laboratoire Roger BELLON) ; Déc.1983 ; N°26 ; 98.
- 22-DEROUX,A et RIEU,E et SANTUS,J.P - Implantable veinous access ports and anticancer chemotherapy - J Pharm.Clin. ; 1989 ; 9 : 49-53.
- 23-ELGHOZI,J.L et DUVAL,D -Aide-mémoire de pharmacologie - Ed.Flammariion ; Sept.1987 ; 17 : 262-268.
- 24-FOLLEZOU,J.Y et POUILLART,P - Précis de chimiothérapie anticancéreuse - Ed.Doin ; 1980 ; 12,14,55.
- 25-FREEDMAN,R.S - Contrôle des nausées et vomissements induits par chimiothérapie - Laboratoires LILLY FRANCE ; 45 : 3-10.
- 26-GANEM,G et ASTIER,L - Chimiothérapie anticancéreuse - Laboratoire Roger BELLON ; 45.
- 27-GERARD,J.P et BOBIN,J.Y et CLAVEL,M - Cancérologie pour le praticien - Ed;Simep ; Janv.1986 ; 54,59 :152.

- 28-GIROUD,J.P et MATHE,G et MEYNIEL,G - Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique (2ème édition) - Ed.Expansion scientifique française ; Déce.1988 ; 14,24,101 : 1894-1945.
- 29-HOERNI,B - Le médecin généraliste face aux cancers - Ed.Ellipses ; Déc.1988 ; 13 :63.
- 30-HOERNI,B et CHAUVERGNE,J - Mesures et cancers - Laboratoire Roger BEL-LON ; Sept.1987 ; 39,124 : 26-29 , 202-206.
- 31-HOFFMAN,M.A et LABRUDE,M et HOFFMAN,M - Précautions à prendre pour la manipulation des cytostatiques - Rev.La pharmacie hospitalière française ; Mars 1989 ; N°87 ; 98,99 : 975-978.
- 32-HUSSON,C et KARNYCHEFF,A et BECKER,A - Antineoplastic agents : organization and evaluation of a centralized reconstitution unit in the pharmacy department of a parisian hospital - J Pharm.Clin. ; 1989 : 153-160.
- 33-ISRAEL,L -Pourquoi des résistances ? - La gazette médicale ; 1990 ; Tome 97 ; N°23 ; 39 : 43-46.
- 34-LACROIX,J et JOUSSELIN,T et LACROIX,R - Vers une chimiothérapie antitumorale plus efficace et mieux tolérée (1ère partie) - Le pharmacien hospitalier ; Sept.1988 ; N° 95 ; 60,157 : 35-41.
- 35-LACROIX,J et JOUSSELIN,T et LACROIX,R - Vers une chimiothérapie antitumorale plus efficace et mieux tolérée (2ème partie) - Le pharmacien hospitalier ; Déc.1988 ; N° 95 ; 60,157 : 7-15.

- 36-LARROUTUROU,Ph et TAUGOURDEAU,M.C et TAGGIASCO,N et HUCHET,J - Isotechnie en pharmacie hospitalière:application à la reconstitution centralisée des cytostatiques (1ère partie) - Le pharmacien hospitalier ; Sept. 1989 ; N° 98 : 9-15.
- 37-LARROUTUROU,Ph et TAUGOURDEAU,M.C et TAGGIASCO,N et HUCHET,J - Isotechnie en pharmacie hospitalière:application à la reconstitution centralisée des cytostatiques (2ème partie) - Le pharmacien hospitalier ; Déc. 1989 ;N°99 : 7-18.
- 38-LAUGIER,A - Le combat contre le cancer 1989 - Ed.Doin ; Janv.1990.
- 39-LECOCCQ,B - Journée nationale de pharmacie hospitalière sur la chimiothérapie anticancéreuse - La lettre du pharmacologue ; Mars 1987 ; Vol.1 ; N°12 : 1-4.
- 40-LE HIR,A - CYTARBEL* - Laboratoire Roger BELLON (Groupe Rhône-Poulenc) - Mai 1989 ; 78-81.
- 41-LEHNINGER,A.L -Principes de biochimie - Ed.Flammariion medecine services ; 1987 ; 20 : 817.
- 42-MADER,S - Biologie,évolution,diversité et environnement - Ed.Deboeck ; 1988 ; 17,20,21,23.
- 43-MARTIN,D.W et MAYES,P.A et RODWELL,V.W - Précis de biochimie - Les presses de l'université ; Ed.Eska ; 1985 ; 23 : 385,407.

- 44-MENARD,P et RICHARD,D et BASCHARD,P - La pharmacie et la préparation des chimiothérapies anticancéreuses - Le pharmacien hospitalier ; Déc. 1985 ; N°83 : 9-12.
- 45-MEURETTE,J et LAURENT,J.C et DEPADT,G - Les pompes pour chimiothérapie: les techniques,les indications actuelles - Lettre Q.S cancérologie (laboratoire Roger BELLON) ; N°54 : 1-5.
- 46-PIERI,F et KIRKIACHARIAN,S - Pharmacologie et thérapeutique - Ed.Ellipses ; Sept.1986 ; 24,26,29,30,32,34,36,37,68 .
- 47-PINGUET,F et CANAL,P et FAVRE,G et VERDIER,A et SOULA,G et CARTON,M - Establishment of centralized preparation of anticancer chemotherapies: economy - J Pharm.Clin. ; 1989 ; 9 : 49-53.
- 48-PINGUET,F et FAVRE,G et CANAL,P et SOULA,G - Stabilité des médicaments anticancéreux dans les solutés injectables - Lyon pharmaceutique ; 1988 ; N°39 ; 125,131 : 219-223.
- 49-RENAUX,J et PRUGNAUD,J.L - Médicaments anticancéreux:bonnes pratiques de manipulation - guide de la société française de pharmacie clinique ; Ed.des laboratoires LEDERLE ; 101,152 : 4-7.
- 50-RICHARD,D et BURNEL,S - Aspects techniques du flux laminaire - Lettre Q.S cancérologie (Roger BELLON) ; 1987 ; N°60 ; 115 : 1-5.

- 51-ROQUAIN,J - Adverse effects of antinéoplastic drugs - J Pharm.Clin. ; 1984 ; 3(1) ; 40 : 25-36.
- 52-ROQUIER,C.D - De la chimiothérapie continue à domicile - les actualités pharmaceutiques ; Juin 1989 ; N°266 : 24-25.
- 53-ROQUIER,C.D - Chimiothérapie néo-adjuvante:son intérêt se confirme - Les actualités pharmaceutiques ; Mai 1988 ; N°254 : 60-61.
- 54-SAULNIER,J.L et LAFFARGUE,F - Suivi de prescriptions de chimiothérapie anticancéreuses - La pharmacie hospitalière française ; Déc.1987 ; N°82 : 803-805.
- 55-SIMONTON,C et SIMONTON,S.M et CREIGHTON,J - Guérir envers et contre tout - Le guide quotidien du malade et de ses proches pour surmonter le cancer - Ed.Epi ; Juillet 1987 ; 12 : 39-51.
- 56-THE MEDICAL LETTER - Chimiothérapie du cancer - The medical letter ; 24 Avril 1987 ; Vol.9 ; N°9 : 37-44.
- 57-THUILLIER,J - Dictionnaire des médicaments - Ed.Robert Laffont ; Août 1987 : 809-818.
- 58-YODAIKEN,R.E et BENNETT,D - Précautions à prendre,lors de la préparation,l'utilisation,l'élimination des produits cytotoxiques - Directives professionnelles de l'OSST (Laboratoires BRISTOL) ; Mai 1986 ; Vol.43 : 7-35.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
<u>INTRODUCTION</u>	11
<u>PRINCIPES DE LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE</u>	16
<u>NOTIONS DE CINETIQUE CELLULAIRE</u>	17
I-Cycle cellulaire	17
II-Période de repos	19
III-Conclusion	19
<u>CLASSIFICATION DES DROGUES ANTICANCEREUSES</u>	21
I-Rappels sur les acides nucléiques	21
A-L'ADN (Acide désoxyribonucléique).....	22
B-L'ARN (Acide ribonucléique)	24
II-Classification proprement dite	24
A-Produits interférant avec la synthèse des acides nucléiques.....	24
*Les antimétabolites	24
1-Les antifoliques	
2-Les antipyrimidiques	
3-Les antipurines	
4-Divers	
B-Produits agissant sur les acides nucléiques formés.....	27
*Les agents alkylants et apparentés	27
1-Les moutardes à l'azote	
2-Les éthylènes-imines	
3-Les alkyls sulfonates	
4-Les nitroso-urées	

5-Les triazènes	
6-Procarbazine	
7-Mitomycine	
8-Les organoplatines	
*Les agents intercalants	31
1-Les anthracyclines	
2-Les acridines	
3-Les ellipticines	
4-Les anthraquinones	
5-Les actinomycines	
*Les agents scindants	33
C-Produits interférant avec la division cellulaire	35
*Les agents tubulo-affines ou antimitotiques	35
1-Les alcaloïdes de la pervenche	
2-Les épipodophyllotoxines	
D-Produits inhibant la croissance cellulaire	35
E-Divers	39
<u>ETUDE DE LA CHIMIORESISTANCE</u>	39
<u>PHARMACOVIGILANCE GENERALE</u>	40
I-Effets secondaires de toxicité immédiate	41
A-Effets locaux	41
1-L'extravasation accidentelle	
2-L'alopécie	
3-Toxicité cutanéomuqueuse	
B-Effets généraux	44
1-L'anorexie	
2-Le retentissement psychique de la chimiothérapie	
3-Les nausées et vomissements	
4-Les réactions de type allergique	

- 5-Les réactions fébriles
- 6-Les déficits immunitaires
- 7-Les complications infectieuses

II-Les atteintes spécifiques et viscérales	49
A-Hématotoxicité.....	49
B-Les troubles de la coagulation	50
C-La toxicité digestive	50
D-Hépatotoxicité	50
E-La toxicité pancréatique	50
F-Cardiotoxicité.....	51
G-Toxicité pulmonaire.....	51
H-Toxicité rénale et urinaire.....	51
I-Neurotoxicité.....	51
J-Effets métaboliques.....	52
K-Effets divers.....	52
III-Les effets secondaires de toxicité chronique.....	53
A-Les risques obstétricaux.....	53
B-les risques génétiques.....	53
C-les risques oncogènes.....	53
IV-Conclusion	54
<u>PRINCIPES DE POLYCHIMIOTHERAPIE</u>	<u>54</u>
<u>POSSIBILITES ET LIMITES DE LA CHIMIOTHERAPIE</u>	<u>58</u>
I-Chimiothérapie et chirurgie.....	58
II-Chimiothérapie et radiothérapie.....	58

III-Chimiothérapie et immunothérapie	60
IV-Chimiothérapie et hormonothérapie	60
<u>CONCLUSION</u>	60
<u>PRINCIPAUX CYTOSTATIQUES UTILISES AU CHRU DE LIMOGES</u>	61
<u>FLURO-URACILE</u>	62
<u>CYCLOPHOSPHAMIDE</u>	67
<u>DOXORUBICINE</u>	72
<u>ETOPOSIDE</u>	75
<u>CYTARABINE</u>	78
<u>VINCRISTINE</u>	82
<u>IFOSFAMIDE</u>	85
<u>VINDESINE</u>	88
<u>CISPLATINE</u>	91
<u>ROTOCOLES DE RECONSTITUTION DES CYTOSTATIQUES INJECTABLES AU CHRU DE LIMOGES</u>	97
<u>EFFETS TOXIQUES LIES A LA MANIPULATION DES ANTICANCEREUX</u>	100
I-Toxicité des médicaments anticancéreux pour les manipulateurs.....	101
A-Toxicité immédiate.....	101
B-Toxicité chronique	101
II-Notions de niveaux d'exposition	102
A-Niveau d'exposition I	102
B-Niveau d'exposition II	102
C-Niveau d'exposition III	103
<u>ENQUETE SUR LES CONDITIONS DE MANIPULATION DES CYTOSTATIQUES INJECTABLES DANS</u> <u>LES SERVICES DE SOINS</u>	103

I-Les services concernés.....	107
II-Analyse des réponses.....	107
A-Le local de reconstitution.....	107
B-Le matériel de travail.....	108
C-Le personnel.....	109
D-Stockage des cytostatiques.....	109
E-Méthodes de travail.....	109
F-Attitudes en cas d'accident.....	110
G-Traitement des déchets et du matériel contaminé.....	110
III-Conclusion.....	110

FONCTIONNEMENT DE L'UNITE CENTRALISEE DE LA PHARMACIE CENTRALE DU CHRU

<u>DE LIMOGES.....</u>	111
I-Le local.....	111
II-L'équipement.....	113
A-Le sas.....	113
B-La salle de fabrication.....	114
1-Etude de la hotte à flux d'air laminaire vertical de type II A	
a-Notion de flux laminaire	
b-Les filtres HEPA	
c-Principe de fonctionnement et description de la hotte	
2-Inventaire du matériel de fabrication	
III-Méthodes de travail.....	120
A-Travail préliminaire de fabrication.....	122
1-La prescription médicale	
2-Vérification des ordonnances	
a-Le nom et la signature du prescripteur	

b-L'identification du malade	
c-La surface corporelle du malade	
d-Calcul de la dose réelle à administrer	
e-Choix du solvant et de son volume	
f-Conclusion	
3-Elaboration de la feuille de fabrication	
a-Description de la feuille	
b-Choix des différents conditionnements selon leur dose	
c-Calcul du volume à prélever en fonction des concentra-	
tions choisies	
d-Choix des contenants	
4-Préparation des étiquettes	
5-Préparation des plateaux à partir des feuilles de fabrication	
6-Nettoyage de la hotte	
B-Fabrication proprement dite.....	133
1-Protocole d'entrée dans la pièce	
2-Travail sous la hotte	
3-Etiquetage-Conditionnement des préparations injectables en	
fonction de la photosensibilité	
4-Delivrance au service	
C-Protocoles de reconstitution.....	139
1-Reconstitution des produits lyophilisés	
2-Prélèvement de produits liquides	
3-Mode d'introduction dans les différents conditionnement	
a-Conditionnement dans un flacon à perfusion	
b-Conditionnement dans une poche à perfusion	
c-Conditionnement dans la seringue même ayant servi à	
la préparation de l'anticancéreux	
d-Conditionnement dans une cassette-réservoir	
e-Conditionnement dans un infusor	

IV- Les contrôles.....	149
A-Contrôle bactériologique.....	149
B-Contrôle des surfaces.....	150
C-Contrôle de la hotte.....	150
V-Nettoyage.....	150
A-De la hotte.....	150
B-De la salle.....	151
1-Le sol	
2-Les paillasses	
VI-Traitement des déchets et du matériel contaminé.....	152
VII-Conduites à tenir en cas d'incident de manipulation.....	152
A-Contamination du plan de travail.....	152
1-Cas des liquides	
a-Renversement inférieur à 50 ml	
b-Renversement supérieur à 50 ml	
2-Cas des lyophilisats	
B-Projection ou contact cutané.....	153
C-Projection oculaire.....	154
D-Piqûre malencontreuse.....	154
VIII-Conclusion.....	154
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	156
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	161

RESUME

La chimiothérapie est actuellement très utilisée dans le traitement des cancers, toutefois, les effets secondaires qu'elle engendre, représentent souvent le facteur limitant de cette thérapeutique.

L'étude du fichier de gestion informatique de la pharmacie centrale du CHRU de Limoges a permis de retrouver les dix anticancéreux présentant la plus grande consommation.

Les résultats d'une enquête menée dans douze services du CHRU sont exposés dans cette thèse. Elle porte sur les conditions de manipulation des cytostatiques injectables dans les unités de soins.

Enfin, la reconstitution des anticancéreux expose à plusieurs risques, donc, les méthodes permettant la prévention de ceux-ci doivent être systématiques.

MOTS CLES :

- Chimiothérapie:effets secondaires
- cytostatiques injectables
- Unité centralisée de reconstitution