

Année: 2021

Thèse N°: 68

EVALUATION DES COÛTS DE RECONSTITUTION
DES CYTOTOXIQUES ET STRATEGIES DE MAITRISE
DES COÛTS EN UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION
DES CHIMIOETHERAPIES :
cas de l'hôpital d'enfants de rabat

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur AHMAT HAMID BAHR
Né le 01 Janvier 1990 à Abeché (Tchad)

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Coûts; Réconstitution; Management; Cytotoxiques; Pédiatrie

Membres du Jury :

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا
أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

سورة الإسراء: الآية: 85

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003
- 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale

Anesthésie - Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie - Obstétrique

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Noureddine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUGI Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



Au nom du dieu le clément et le miséricordieux

Louange à ALLAH le Tout Puissant

Allah L'Unique, le Tout-Puissant,

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Que la prière et le salut soit sur le prophète.





***Au prophète Mohammad
(salla I-Lahou 'alayhi wa sallam)***

A notre bien-aimé Mohammad Paix et Bénédiction de Dieu sur lui, on a eu foi en toi sans te voir, nous l'avons aimé sans vivre avec toi tu nous manques tout.

Je demande à notre Seigneur qu'il nous augmente l'amour de notre Prophète bien-aimé Muhammad Paix et Bénédiction de Dieu sur lui, qu'il intercède en notre faveur le jour de la résurrection, et que nous soyons en sa compagnie dans le Paradis.

Allahoumma Amine.

Que la prière et le salut soit sur le prophète.





*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le
respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...





A

***La mémoire de mon défunt frère Capitaine ABDEL-RAZACK
HAMID BAHR, Commandant des bataillons de la Mission des
Nations-Unis au Mali (MINUSMA), tombé un vendredi 02 avril
2021, les armes à la main en combattant les terroristes, en
défendant avec bravoure et courage tes frères d'armes et
protégeant des paisibles citoyens contre une attaque barbare des
terroristes dans les montagnes d'Aguelhok***

*Cher Capitaine, Tu es parti avec tous les honneurs au nom de la paix et
stabilité du sahel, de la famille, de tes compagnons d'armes, de la nation
malienne... !*





A la mémoire de mes frères

MOHAMADENE HAMID BAHR,

Décédé le 27 MAI 2021 et de IBRAHIM ADAM ISSACK

**DJOROU décédé en 2008 de suite d'accident des voies publiques
à Ndjamena.**

*Comme la vie qui est éphémère, comme la rose qui éclore au lever du soleil
et s'étirole avant la tombée de la nuit ; telle est la routine de nos vies où
douleur et douceur cohabitent, où bonheur et chagrin s'entremêlent...
ainsi, des histoires s'achèvent avant même de commencer ta joie de vivre
continuera de s'animer en nous tous.*

Aucun de ces mots ne pourra exprimer notre peine

*Reposez en paix et que dieu vous accueille dans son vaste paradis, chers
frères !*





A ma très chère mère,

Aucune dédicace, ni aucun travail, ne saurait exprimer reconnaissance, le respect et l'amour que je te porte.

Ta bonté, ta générosité et ta patience sont sans limite. Tu as su être pour NOUS TOUS la mère, la sœur et l'amie.

Sans tes prières, tes précieux conseils, ton dévouement sans bornes, je n'en serais pas là aujourd'hui.

Que dieu tout puissant te protège et te prête une longue vie.

A mon très cher père,

Aucune expression ne saurait traduire les sentiments que j'ai pour toi.

Ta force, ton courage, ton sens du devoir et du sacrifice sont autant de qualités humaines qui font de toi un père dont NOUS SOMMES FIERS toute ma vie.

Je te remercie pour toutes les valeurs morales que tu m'as inculquées et pour l'éducation que tu m'as donnée.





***A mon très cher grand frère Ingénieur MAHAMAT
HAMID BAHR,***

Je vous dédie ce travail en témoignage mon attachement. Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, vous êtes le plus beau cadeau que Dieu m'avait offert, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage et de patience.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude.

Reconnaissant a jamais cher grand frère, longue vie à toi et toute la famille





*À ma famille maternelle **BECHIR ET KERIM,**
À ma famille paternelle **ABBO BAHR, MADARA
NASSOUR, SULTAN HAGGAR, ABDRAMAN
HILAL***

*À MES **CHERS TANTES, ONCLES, FRERES ET
SŒURS COUSINES NIECES ET NEVEUX, PETITS
ET GRANDS***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance, le respect et
l'amour que je Vous les porte.*

*Veillez trouver dans ce travail ma tendre affection et mes sentiments les
plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé,*

JE VOUS LE DEDIE!

Que Dieu tout puissant vous protège





A tous mes Maitres, amis (es), collègues et Compatriotes tchadiens et étrangers du Maroc, de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, de la faculté des sciences d'Oujda, du Complexe Scolaire Thilam-Thilam, du Lycée Félix Eboué, de l'école primaire de Goudji Centre, du Lycée Félix Eboué et l'institut Universitaire des Sciences et Techniques d'Abéché

En souvenir des moments agréables passés ensemble, je garderai en mémoire tous les beaux moments que nous avons passés ensemble, vous êtes ma seconde famille et je vous le dédie !





Professeur MEDDAH BOUCHRA

Directrice du laboratoire national de contrôle des médicaments pour son accueil chaleureux au sein de LNCM qu'elle dirige.

Je remercie l'ensemble des personnels des différents services de la Direction du Médicament et de la pharmacie pour leur disponibilité

Enfin, je remercie également toute l'équipe pour leur accueil, leur esprit d'équipe qui m'a beaucoup appris au cours de ce stage, ainsi de faire de ce stage un moment très profitable.





A mon cher ami

Docteur ADADE ADADE CASIMIR

Pharmacien résident

*Je vous dois une reconnaissance particulière pour votre générosité et pour
l'intérêt constant que vous avez apporté à mon travail.*

*Veillez trouver dans mon travail, l'expression de ma sincère gratitude et
de mon profond respect.*

Pr OUZZIF ZOHRA

*Colonel et Professeur de Biochimie Clinique et Chef de services du
Laboratoire de biochimie et Toxicologie de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V de Rabat,*

*Veillez trouver dans mon travail, l'expression de ma sincère gratitude et
de mon profond respect.*





***Dr HAFID MEFETAH, Docteur YASSINE EDDAHOUM,
Mr ANOUAR EL MASOUDI, Mme SALOUA TAJABRITE,
Mme NASSIMA Préparateurs en pharmacie et Mme ATIKA
CHARAF,***

*Pharmacie du Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de l'hôpital
d'enfants de rabat*

*Veillez trouver dans mon travail, pour les conseils que vous m'avez pu me
prodiguer au cours de la période de l'étude et les bons moments passés avec vous
l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.*

*Je remercie également **Dr RACHIDA HASSI RAHOU**, Pharmacienne et
titulaire et gérante de la pharmacie **AZUR à TEMARA, RABAT, Dr
HASSAN DOUDE**, Pharmacien et titulaire et gérant de la pharmacie
VIDAL à N'DJAMENA, Dr Lotfi AMAR, Titulaire et gérant de la
pharmacie **AMAR à SALE RABAT** ainsi que tous leurs personnels.*

*Veillez trouver dans mon travail, l'expression de ma sincère gratitude et de mon
profond respect*





A tous ceux qui me sont trop chers et que J'ai omis de citer.

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens
et diminuer leurs souffrances.*

*A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma profonde gratitude et
reconnaissance.*

*Je voudrais commencer à remercier en premier lieu le Directeur du
médicament et de la pharmacie Dr. Jamal Taoufik de m'avoir acceptée
comme stagiaire au sein de l'honorable direction.*





Remerciements



A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Que vous acceptiez de juger mon travail ne peut que le rendre plus valeureux et plus intéressant.

Votre présence parmi les membres de ce jury constitue pour moi un grand honneur.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance et mes vifs remerciements





A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Mustapha BOUATTIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Chère maître, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre encadrement. Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de ce travail. Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre gratitude et notre grande estime.





A notre maitre et juge de thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Je suis très reconnaissant du grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ma thèse.

Votre compétence et vos qualités humaines suscitent ma grande admiration.

Puisse ce travail être l'expression de ma gratitude et de ma haute considération.





Liste des abréviations

Liste des abréviations

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PNPCC	: Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer
UCPC	: Unités centrales de préparations de chimiothérapies
SC	: Surface corporelle
ISOPP	: Société internationale des praticiens en pharmacie d'oncologie
DTSC	: Dispositif de transfert de médicaments en système clos
INSST ou NIOSH	: Institut national pour la sécurité et la santé au travail
ASB	: Armoires de sécurité microbiologique
EPI	: Equipements de protection individuelle
PSM	: postes de sécurité biologique (PSM)
USP	: Pharmacopée américaine
DLU	: Date limite d'utilisation/ Délai de conservation après ouverture
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
EMA	: Agence européenne des médicaments
FDA	: Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
ACM	: Analyse du coût de la maladie
AIB	: Analyse d'impact budgétaire
AMC	: Analyse de minimisation des coûts
ACE	: Analyse coût-efficacité
ACU	: Analyse coût-utilité
ACC	: Analyse Comparative des Coûts
ACCc	: Analyse coût-conséquence

ACU	: Analyse coût-utilité
QALY	: Année de vie pondérée par la qualité
EVA	: Échelles visuelles analogiques
RCU	: Rapport coût-utilité
ACM	: Analyse Coût de la Maladie
ISPOR	: Société internationale pour la pharmacéconomie et la recherche sur les résultats
ACA	: Analyse coûts-avantages
ACB	: Analyse coûts-Bénéfice
RSI	: Retour sur investissement
CHU	: Centre hospitalier universitaire
SFPH	: Société Française de Pharmacie Oncologique
IU	: Unité International

A decorative teal frame with a scalloped border and two ribbon-like elements on the left and right sides. The text is centered within the frame.

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle de prescription de la chimiothérapie.....	9
Figure 2 : Modèle de fiche de préparation de la chimiothérapie	11
Figure 3 : l'adaptateur seringue du DTSC Tevadaptor	26
Figure 4 : Technique de Fluorescence démontrant la contamination par des médicaments cytotoxiques pendant la préparation.....	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : les médicaments anticancéreux utilisés au cours de l'étude, leurs dosages, leur prix en Dhs/mg.....	54
Tableau II : La quantité de médicaments prescrite et la quantité déployée pendant la première étude.	55
Tableau III : La quantité de médicaments économisée, son pourcentage et le coût associé pendant la première étude.	56
Tableau IV : La quantité de médicaments prescrite et la quantité déployée pendant la deuxième étude.	58
Tableau V : La quantité de médicaments déployée économisée et le coût associé pendant la deuxième étude.....	59



Sommaire

Introduction générale	1
Partie théorique	4
I. La description et sécurisation du circuit de la chimiothérapie anticancéreuse	5
1. Contexte particulier de la chimiothérapie anticancéreuse.....	5
2. Le circuit de la chimiothérapie anticancéreuse : la prescription, la délivrance et l'administration.....	7
2.1. Prescription de la chimiothérapie, des thérapies ciblées et des traitements associés. Le rôle du prescripteur	7
2.2. La dispensation de la chimiothérapie et des traitements associés : le rôle du pharmacien.....	10
2.2.1. La Préparation et la délivrance des chimiothérapies	10
2.2.2. Emballage et Étiquetage des préparations.....	12
2.3. L'administration de la chimiothérapie et des traitements associés : le rôle de l'infirmier(e).....	12
2.3.1. Médicaments de prétraitement	12
2.3.2. Vérification du médicament	12
2.3.3. Administration.....	13
2.3.4. Post administration	13
2.3.5. Les voies d'Administration	14
3. Recommandations générales nécessaires à la sécurisation du circuit de la chimiothérapie	15
3.1. Les Compétences et aptitudes des intervenants	15
3.2. Ressources	15
3.3. Politique et procédures	16
3.4. Documentation.....	16
3.5. Calcul des doses et surface corporelle	17
3.5.1. Pour les adultes.....	17
3.5.2. Pour les enfants	17
3.6. Le protocole	18
3.7. Essais cliniques	19
3.8. Thérapie anticancéreuse par voie orale.....	19

3.9. Information du patient	20
3.10.Évaluation des risques et assurance qualité	20
3.10.1. Alcaloïdes de la pervenche.....	21
3.10.2. Thérapie intrathécale	22
3.10.3. Précautions en matière de santé et de sécurité au travail.....	22
3.11.Résumés des recommandations multidisciplinaires	22
II. Le dispositif de transfert de médicaments en système clos (DTSC) dans la manipulation et l'administration anticancéreux.....	24
1. Contexte	24
2. Le dispositif de transfert de médicaments en système clos (DTSC).....	24
3. Types de DTSC	25
4. Choix et utilisation en pratique des DTSC:.....	27
4.1. Le choix du système clos	27
4.2. L'usage du DTSC en pratique	28
5. Avantages des DTSC	29
5.1. La réduction de la contamination des surfaces	29
5.2. La protection des manipulateurs et préparateur de chimiothérapie	31
5.3. La protection du médicament de l'environnement	32
5.4. La Prévention de la contamination microbienne	33
5.5. Avantages économiques de l'extension de la durée de conservation après ouverture	34
III. Stratégies de minimisation des pertes en médicaments anticancéreux	35
1. La préparation centralisée de la chimiothérapie.....	35
2. Le dispositif de transfert de médicaments en système clos (DTSC).....	35
3. Autres stratégies	37
IV. Intérêt et méthodologie des études pharmacoéconomiques	38
1. Généralités sur les études pharmaco économiques	38
1.1. Contexte	38
1.2. Les catégories d'études pharmacoéconomiques	39
1.2.1. Les études basées sur la Charge de morbidité et l'accessibilité financière.....	39
1.2.2. Évaluations économiques cherchant la valeur de l'argent dépensé.....	40

1.3. Intérêt d'une évaluation économique complète ou partielle	40
1.4. Niveaux d'application des études pharmacoéconomiques	41
2. Méthodologies pharmaco-économique	41
2.1. Analyse Coût de la Maladie - ACM	41
2.2. Analyse d'Impact Budgétaire - AIB	42
2.3. Analyse Comparative des Coûts - ACC	43
2.4. Analyse de Minimisation des Coûts (AMC).....	43
2.5. Analyse coûts-avantages (ACA) ou Analyse coûts-Bénéfice (ACB).....	44
2.5.1. Différence entre l'ACA et le retour sur investissement (RSI)	46
2.6. Analyse coût-conséquence (ACCC).....	46
2.7. Analyse coût-efficacité (ACE).....	46
2.8. Analyse coût-utilité (ACU).....	47
2.8.1. L'année de vie pondérée par la qualité (QALY).....	48
2.8.2. Échelles visuelles analogiques (EVA)	48
2.8.3. Rapport coût-utilité	49
Partie Pratique	50
I. Introduction	51
II. Matériels et méthodes	52
III. Résultats	55
1. Etude 1 :	55
2. Etude 2 :	57
IV. Discussion	60
1. Etude 1 :	60
2. Forces et limites de la première étude.....	61
3. Etude 2 :	62
4. Forces et limites de la deuxième étude	63
Conclusion	64
Résumés	67
Bibliographie	71

A decorative teal frame with a scalloped border and two ribbon-like elements on the left and right sides. The text is centered within the frame.

Introduction générale

Le cancer est un problème de santé publique et son incidence est en constance augmentation partout dans le monde. En 2012, le cancer était la deuxième cause de décès au Maroc, après les maladies cardiovasculaires. En 2018, le nombre de nouveau cas est estimé à 18,1 millions au niveau mondial et à 52 783 au Maroc pour une population de 36,2 millions d'habitants. Ces chiffres sont prévus à la hausse, 29,5 millions et 93 439 respectivement, d'ici 2040 selon l'OMS. En collaboration avec L'OMS, le Maroc fut le premier en Afrique du Nord à déployer un Plan national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC). Parmi les objectifs du PNPCC, assurer des soins de chimiothérapie de qualité à travers la mise en place d'unités centrales de préparations de chimiothérapies (UCPC).

La chimiothérapie influence le coût total des soins, en plus de constituer, à côté de la chirurgie et la radiothérapie, le traitement le plus courant dans la prise en charge des patients cancéreux. Aussi, le prix élevé des anticancéreux augmente le coût global du cancer mais aussi des dépenses publiques en soins de santé. Ceci n'est pas sans conséquences sur la prise en charge du patient et sur le budget alloué aux médicaments anticancéreux.

Actuellement, les études de traitement oncologique sont devenues très importantes. Malheureusement, le nombre et le coût des nouveaux médicaments anticancéreux sont encore plus élevés que jamais. Cela constitue un défi économique pour les pays aux ressources limitées.

En pédiatrie oncologique, les médicaments sont rares et sont souvent présentés avec des limites de prescription. Cela signifie que le prescripteur est chargé de prescrire des médicaments cytotoxiques réservés normalement aux adultes qu'aux enfants. De plus, certains dosages, formes et voies d'administration de ces cytotoxiques sont les plus souvent adaptés inadaptés à l'administration aux enfants, parfois même contre-indiqués.

Les dépenses en médicaments anticancéreux ne sont pas le seul défi. Depuis de nombreuses années, les patients atteints de cancer et les institutions du monde entier sont confrontés aux problèmes liés aux ruptures d'approvisionnement voir des pénuries de médicaments oncologiques. Les médicaments injectables ont été particulièrement touchés. Les pénuries entraînent souvent des perturbations dans le calendrier des traitements de chimiothérapie, ce qui entraîne des retards ou l'arrêt des thérapies, des modifications de la

dose ou du régime administré, des doses manquées lorsque des agents alternatifs ne sont pas disponibles et un risque accru d'effets secondaires ou d'erreurs de médication lors de l'utilisation de médicaments moins connus. Les résultats économiques négatifs peuvent inclure l'achat de médicaments alternatifs coûteux et une augmentation de la charge de travail des pharmacies pour gérer les pénuries. L'utilisation optimale des médicaments en pénurie est primordiale pour retarder le plus longtemps possible les effets des pénuries de médicaments.

L'instabilité des molécules anticancéreuses et l'exigence de conditions de conservation strictes génèrent des pertes énormes. Dès lors, une gestion rationnelle des ressources dédiées à la chimiothérapie s'impose. La centralisation des préparations de cytotoxiques en milieu hospitalier apparaît comme moyen efficace contre le gaspillage de médicaments en offrant non seulement un intérêt sécuritaire et économique mais aussi thérapeutique.

La minimisation des pertes est devenue une priorité de santé publique en raison de la faible accessibilité du patient marocain aux médicaments. Afin de mieux distribuer les ressources attribuées à l'oncologie, Il est primordial de faire un état des lieux des pratiques de reconstitution des anticancéreux en UCPC.

Dans une première partie de ce travail, nous détaillerons le circuit de la chimiothérapie ainsi que les aspects théoriques des études pharmaco-économiques. Une deuxième partie pratique de ce travail se consacrera à l'analyse coût bénéfice de deux stratégies de maîtrise des coûts de la chimiothérapie à savoir : la préparation centralisée de la chimiothérapie et l'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos.

A decorative teal frame with a scalloped border and two ribbon-like elements on the left and right sides. The text "Partie théorique" is centered within the frame.

Partie théorique

I. La description et sécurisation du circuit de la chimiothérapie anticancéreuse

La question de la sécurité des médicaments revêt une grande importance lorsque la thérapie anticancéreuse est utilisée comme modalité de traitement, en raison du potentiel élevé d'effets nocifs de ces agents et du contexte pathologique dans lequel ils sont utilisés. Les erreurs de médication peuvent se produire pour un certain nombre de raisons, mais l'application de directives et de procédures spécifiques réduit clairement l'incidence des erreurs, de même qu'une approche multidisciplinaire. L'objectif de ce document est de fournir des conseils sur la prescription, la délivrance et l'administration en toute sécurité de la chimiothérapie et des agents connexes utilisés dans le traitement du cancer. Il est prévu que ce document soit utilisé comme un outil d'orientation pour informer les pratiques locales et qu'il soit adapté en fonction des besoins des services locaux.

1. Contexte particulier de la chimiothérapie anticancéreuse

La complexité des schémas thérapeutiques conçus pour obtenir un effet anticancéreux maximal tout en maintenant une toxicité acceptable laisse une marge d'erreur limitée. Un surdosage peut entraîner la mort en raison des effets indésirables du traitement, tandis qu'un sous-dosage peut avoir des conséquences importantes sur la prise en charge de la maladie et sur l'évolution du patient.

Les erreurs de prescription, de délivrance et d'administration liées à la chimiothérapie qui entraînent un préjudice pour le patient sont bien documentées dans la littérature. Les erreurs de médication peuvent se produire pour un certain nombre de raisons, notamment des raisons procédurales, techniques et comportementales. Les erreurs peuvent se produire lorsque des facteurs humains et systémiques interagissent avec le processus complexe de prescription, de délivrance et d'administration pour produire un résultat non intentionnel et potentiellement dangereux.

La programmation et la nomenclature complexes associées aux régimes de chimiothérapie ont entraîné l'utilisation d'abréviations et d'acronymes qui peuvent facilement être mal interprétés. Les doses ne sont pas toujours exprimées de manière cohérente, ce qui entraîne une interprétation incorrecte des doses individuelles et totales des traitements. La complexité des calculs associés aux algorithmes de dosage basés sur l'aire de surface ou l'aire sous la courbe peut conduire à des dosages inappropriés lorsqu'ils ne sont pas entièrement compris par le personnel qui les applique.

L'évolution des mécanismes d'administration des médicaments et l'introduction de nombreuses nouvelles thérapies ciblées accroissent le besoin de formation continue et de compétences liées à la base de connaissances spécialisées.

Toute initiative de sécurité doit cibler plusieurs étapes du processus de traitement et inclure tous les membres de l'équipe. De nombreuses erreurs potentielles sont interceptées ou évitées au quotidien par le personnel médical, infirmier et pharmaceutique impliqué dans le processus et par l'application des procédures locales. Il est évident que le succès de la réduction de l'incidence des erreurs repose sur l'approche multidisciplinaire des professionnels de santé impliqués dans la prescription, la délivrance et l'administration du traitement.

2. Le circuit de la chimiothérapie anticancéreuse : la prescription, la délivrance et l'administration

2.1. Prescription de la chimiothérapie, des thérapies ciblées et des traitements associés. Le rôle du prescripteur


Le prescripteur est responsable de prendre les décisions de traitement et s'assurer que chaque traitement est approprié pour le patient en fonction du diagnostic, des paramètres de laboratoire, de l'état de performance et de la fonction organique. Il est aussi responsable de surveiller les effets du traitement et assurer un suivi médical approprié des patients pendant et après le traitement et de s'assurer que toutes les responsabilités professionnelles et légales sont respectées en matière de prescription.

La chimiothérapie et la thérapie ciblée sont prescrites par des cliniciens possédant les compétences, la formation et les qualifications appropriées pour la prise en charge du cancer. Le médecin autorisé à prescrire remplit un protocole de traitement qui initie le traitement. Ce protocole de traitement global d'un patient soit discuté lors d'une réunion multidisciplinaire. Le protocole reflète les autres décisions prises, telles que la chirurgie et la radiothérapie, ainsi que les exigences en matière de soins infirmiers et paramédicaux.

Une étude effectuée à l'hôpital d'enfants de Rabat-Salé sur les médicaments indiqués chez l'enfant quel que soit l'âge, ceux avec des limites d'âge, ceux non recommandés chez l'enfant en l'absence de données, ceux réservés à l'adulte et ceux contre-indiqués chez l'enfant. La part de chaque catégorie en termes de substance médicamenteuse et de marques et leur consommation ont été définies. 165 médicaments sont répertoriés dans le livret thérapeutique de notre hôpital pédiatrique, représentant 120 principes actifs. Sur ces 165 médicaments, 81,2% sont injectables et 6% sont des formes orales. 51% des médicaments étaient administrés aux enfants quel que soit leur âge, 31% étaient indiqués avec des limites d'âge, 3% étaient contre-indiqués et 3% étaient réservés aux adultes. 12 % n'étaient pas recommandés en l'absence de données. De ce fait, ils ont conclu que le pourcentage de molécules qui n'ont pas d'autorisation pédiatrique dans l'étude était de 18%, Cette incohérence doit alerter le prescripteur et le pharmacien pour limiter le risque inhérent. Ainsi démontrant la difficulté et le risque des médicaments délivrés sur ordonnance chez l'enfant par l'analyse des médicaments listés dans le livret thérapeutique de l'hôpital pédiatrique.[1]

Dans l'idéal, le protocole doit se présenter sous forme de fichier informatique et doit être conservé à tout moment avec le dossier du patient. Si le plan change au cours du traitement, c'est-à-dire si le patient commence à suivre un nouveau protocole ou si la dose change, cela doit être clairement documenté sur le plan de traitement.


ORDONNANCE



SERVICE

Hôpital de jour Oncologie médicale Radiologie

Autre service :



INFORMATIONS DU PATIENT


Nom : Sexe : Femme Homme

Prénom : Taille :

Numéro d'entrée : Poids :


Date de naissance : Age :

Surface corporelle : Autres informations :




BILAN RÉNAL

Clairance de la créatinine :



BILAN HÉPATIQUE



TRAITEMENT

Désignation du protocole : Nombre de cycles :

Indication : Numéro de la cure :


Désignation	Dose (mg)	Voie d'administration	Durée d'administration	Jour
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

MÉDICAMENTS ASSOCIÉS

Désignation	Dose (mg)	Voie d'administration	Durée d'administration	Jour
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/>		J1 J2 J3 J4 J5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

DATE

.../.../....



Signature et cachet médecin :

Figure 1 : Modèle de prescription de la chimiothérapie[2]

2.2. La dispensation de la chimiothérapie et des traitements associés : le rôle du pharmacien

Le pharmacien est responsable de la vérification clinique de la commande de médicaments, y compris la chimiothérapie, la thérapie ciblée et les médicaments de soutien, conformément au protocole, au plan de traitement du patient et aux paramètres du patient [3] [4] . Il s'occupe de la clarification et la résolution de toute divergence identifiée avec le prescripteur avant la délivrance précise de la chimiothérapie, de la thérapie ciblée et des traitements connexes, y compris les thérapies de soutien. A cette étape, le pharmacien s'assure de la préparation appropriée du traitement et veille à ce que tous les éléments de la prescription soient fournis en temps voulu et en toute sécurité.

2.2.1. La Préparation et la délivrance des chimiothérapies

La validation clinique de l'ordonnance et la préparation proprement dite de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée constituent deux fonctions distinctes. A cette étape, la préparation est réalisée conformément aux normes de bonnes pratiques de préparation afin de garantir que la thérapie est stable dans le diluant requis pendant la durée requise.

Plusieurs anthracyclines couramment utilisées (Daunorubicine, doxorubicine et épirubicine) ont été diluées à différentes concentrations avec du chlorure de sodium à 0,9% qui sont habituellement utilisés pour ce type de reconstitutions. Par la suite, ils ont été analysés directement à l'aide d'un spectrophotomètre à double faisceau UV-visible Perkin-Elmer Lambda 12, à une longueur d'onde allant de 350 à 800 nm. L'étude a été réalisée à différentes concentrations correspondant à (0,001-0,0064 mg / mL pour la doxorubicine, 0,006-0,077 mg / mL pour la daunorubicine et 0,006-0,083 mg / mL pour l'épirubicine). Un modèle d'étalonnage a été développé par PLS-DA, puis une validation croisée a été utilisée pour valider ces modèles. Pour la construction du modèle de régression PLS-DA et PLS, une base de données de 52 échantillons a été utilisée (22 de doxorubicine, 15 de daunorubicine et 15 d'épirubicine).[5]



















FICHE DE PRÉPARATION		
		Numéro :
	<p>SERVICE</p> <p>Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Oncologie médicale <input type="checkbox"/> Radiologie <input type="checkbox"/></p> <p>Autre service :</p>	
	<p>INFORMATIONS DU PATIENT Nom : Prénom :</p> <p> Numéro d'entrée :</p>	
	<p>TRAITEMENT</p> <p>Nom du protocole : Nombre de cycles :</p> <p>Numéro de la cure :</p>	
DÉSIGNATION :		
	Dosage : mg	Dose : mg
	Nombre de flacons :	
	Numéro de lot :	Volume à prélever : mL
		
		Date de péremption : .. / .. /
SOLVANT DE RECONSTITUTION :		
	Numéro de lot :	
		Volume à utiliser : mL
		
		Date de péremption : .. / .. /
SOLVANT DE DILUTION		
NaCl 0,9 % <input type="checkbox"/> Glucose 5 % <input type="checkbox"/>		
		Volume à utiliser : mL
Type de conditionnement :		
Poche <input type="checkbox"/> Flacon <input type="checkbox"/>		Numéro de lot :
		
		Date de péremption : .. / .. /
LA PRÉPARATION		
	Date de préparation : .. / .. /	
		Date de péremption : .. / .. /
<p>Signature préparateur</p> <div style="text-align: center;"></div>	<p>Signature responsable de la dotation</p> <div style="text-align: center;"></div>	<p>Signature et cachet pharmacien</p> <div style="text-align: center;"></div>

Figure 2 : Modèle de fiche de préparation de la chimiothérapie [2]

2.2.2. Emballage et Étiquetage des préparations

Une méthode d'étiquetage uniforme doit être appliquée pour assurer une identification facile du médicament, de la voie d'administration, de la dose et du patient.

2.3. L'administration de la chimiothérapie et des traitements associés : le rôle de l'infirmier(e)

L'infirmier est responsable de s'assurer que les médicaments sont stockés de manière appropriée avant leur administration, de vérifier la commande de médicaments, y compris la chimiothérapie, la thérapie ciblée et les médicaments de soutien, conformément au protocole, au plan de traitement du patient et aux paramètres de laboratoire du patient et d'administrer la thérapie et les traitements associés aux patients de manière sûre et opportune. L'infirmier est aussi responsable de s'assurer que tous les effets médicamenteux immédiats et à long terme sont gérés de manière appropriée.

2.3.1. Médicaments de prétraitement

Il est essentiel que l'administration des pré-médicaments laisse s'écouler un laps de temps approprié avant l'administration de la chimiothérapie. Pour certains antiémétiques, 30 minutes est le délai minimum requis avant l'administration de la chimiothérapie après l'administration du pré-médicament, mais ce délai peut varier en fonction de la voie d'administration et du délai d'action du médicament.

Les pré-médicaments ne doivent pas être administrés trop tôt (généralement > 60 minutes avant la dose), à moins que cela ne soit spécifié, car cela pourrait conduire à des niveaux thérapeutiques insuffisants du médicament lors de l'administration du traitement. Lorsque les informations ne sont pas contenues dans un protocole, il convient de demander conseil à un pharmacien.

2.3.2. Vérification du médicament

La chimiothérapie, la thérapie ciblée et les traitements associés doivent être vérifiés au point d'administration par des infirmier(e)s qualifiés ayant la formation et les compétences appropriées. [6] [7] [3]. Les informations suivantes figurant sur les médicaments doivent être vérifiées.

- Le nom du patient (prénom et nom de famille), sa date de naissance et son numéro d'identification unique. -Le nom du médicament.
- La dose du médicament.
- La voie d'administration.
- La date et l'heure de l'administration.
- La date de péremption du médicament. Les allergies médicamenteuses du patient.

2.3.3. Administration

Les thérapies anticancéreuses et les traitements associés peuvent être administrés par plusieurs voies : orale, perfusion intraveineuse, bolus intraveineux, intrathécale, intraventriculaire, sous-cutanée, intradermique et intrapéritonéale.

Le patient reçoit son traitement dans une zone équipée pour gérer tout événement indésirable raisonnablement prévisible qui pourrait être associé au médicament ou à la voie d'administration. Le personnel infirmier impliqué dans l'administration du traitement à domicile s'assure à cette étape que des moyens appropriés sont en place pour gérer toute complication et qu'il est en mesure d'accéder à une assistance médicale et à des médicaments pour la gestion d'un événement indésirable.

2.3.4. Post administration

De nombreux protocoles requièrent l'administration de médicaments après le traitement, notamment des liquides, de l'acide folinique de secours ou des antiémétiques. Le personnel infirmier doit s'assurer que ces médicaments sont prescrits et administrés conformément au protocole.

Après l'administration, des précautions relatives à la chimiothérapie cytotoxique sont respectées lors de la manipulation des déchets des patients. La période de temps peut varier en fonction de la voie d'administration, de la dose et de la demi-vie. En général, les précautions doivent être observées pendant 48 heures après l'administration par voie parentale ou jusqu'à 7 jours après un traitement oral. Ces délais peuvent être plus longs selon le protocole ou la politique locale.

2.3.5. Les voies d'Administration

Les points suivants fournissent des détails supplémentaires spécifiques aux voies d'administration indiquées.

2.3.5.1. Administration par voie intraveineuse

Le traitement intraveineux peut être administré par une veine centrale ou périphérique via un bolus, une perfusion intermittente ou une perfusion continue. Pour toutes les perfusions prolongées et les médicaments vésicants, un dispositif d'accès veineux central est la voie d'administration privilégiée.[8]

2.3.5.2. Administration par voie intramusculaire et sous-cutanée

Les injections intramusculaires peuvent être administrées dans les groupes de muscles deltoïde, dorso-glutéal et ventro-glutéal. Les injections sous-cutanées sont administrées à travers les couches épidermiques et dermiques dans le tissu sous-cutané.

2.3.5.3. Administration par voie orale

Le traitement par voie orale comporte les mêmes risques en termes de toxicité et de risque d'erreur de médication que le traitement administré par d'autres voies. [4, 9] Lorsque le traitement doit être administré en dehors du milieu hospitalier par le patient ou son soignant, une éducation appropriée est requise sur la manière de prendre le médicament et les précautions requises pour éviter l'exposition du soignant.

2.3.5.4. Administration par voie topique

La chimiothérapie topique est généralement appliquée pour traiter le cancer de la peau sans mélanome et d'autres affections cutanées. Le médicament peut se présenter sous la forme d'une pommade, d'une solution ou d'une suspension.

2.3.5.5. Administration par voie intrathécale

Une formation formelle et une évaluation régulière des compétences de tout le personnel impliqué dans l'administration de médicaments par voie intrathécale est requise dans ce cas.

3. Recommandations générales nécessaires à la sécurisation du circuit de la chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse fait intervenir des recommandations de type multidisciplinaire

3.1. Les Compétences et aptitudes des intervenants

Tout le personnel impliqué dans la gestion du cancer et de la chimiothérapie doit être compétent pour exercer les fonctions. La compétence doit être mesurable en tant qu'indicateur de la capacité réelle à exercer les fonctions. Chaque établissement de santé doit établir un processus permettant de s'assurer que le personnel désigné a été formé, accrédité et est autorisé à fournir la chimiothérapie et la thérapie ciblée comme modalité de traitement. Des mécanismes doivent être mis en place pour assurer une formation et une supervision appropriées du personnel inexpérimenté et des stagiaires. Tout le personnel doit maintenir une base de connaissances et de compétences appropriée, avec des processus en place pour assurer une formation professionnelle continue. Le tableau 1 est une liste suggérée de connaissances essentielles.

Le personnel impliqué dans les soins du patient doit être facilement identifiable par le patient en fonction de la discipline et de la spécialité qu'il représente (par exemple, le personnel infirmier, pharmaceutique, médical, pathologique). Ceci afin de garantir que le patient puisse adresser ses questions sur le traitement de son cancer à la personne la plus appropriée. Les étudiants et les stagiaires doivent être identifiés auprès du patient.

3.2. Ressources

Des effectifs et un mélange de compétences appropriés doivent être mis en place pour garantir que les pratiques sûres peuvent être suivies efficacement.

Tout le personnel impliqué dans la gestion du cancer et de la chimiothérapie doit avoir accès aux ressources appropriées, notamment aux services de soutien et aux systèmes informatiques. L'utilisation de logiciel informatique pour faciliter la prescription, la délivrance et l'administration des traitements anticancéreux est recommandée. [10] [11] [7] Les logiciels informatiques de prescription devraient inclure des alertes de sécurité telles que l'alerte des prescripteurs sur les événements indésirables antérieurs des médicaments. Les logiciels informatiques de prescription et de délivrance devraient être reliés pour éviter la duplication possible des traitements.

3.3. Politique et procédures

Des procédures et des politiques doivent être mises en place pour fournir une direction et des instructions claires sur les pratiques de travail au personnel impliqué dans la fourniture de la chimiothérapie. Tout le personnel doit être familiarisé avec le contenu des politiques et procédures et celles-ci doivent être approuvées, disponibles et mises à jour pour refléter les pratiques actuelles. Les politiques et procédures doivent être approuvées par un comité approprié faisant autorité (par exemple, le comité des médicaments et de la thérapeutique). Des mécanismes de révision et de mises à jour régulières doivent être mis en place et une date de révision doit figurer sur la politique ou la procédure. Le personnel doit être encouragé à utiliser des sources électroniques pour obtenir des copies des politiques et procédures et le nombre de copies papier en circulation doit être réduit au minimum afin d'éviter l'utilisation éventuelle de documents périmés lorsqu'une version plus récente est publiée. Les documents imprimés doivent être clairement annotés de la date d'impression.

3.4. Documentation

L'accès à toute la documentation relative au traitement d'un patient est un aspect important de la sécurité et comprend les dossiers des patients et les sources d'information. Les informations doivent être facilement accessibles et à jour. Le dossier médical/carte primaire du patient et toute la documentation applicable au processus de fourniture d'un traitement de chimiothérapie doivent être accessibles à tout le personnel. La documentation papier doit être lisible, organisée et à jour. Les données importantes et variables sur le patient doivent être mises à la disposition de tout le personnel en temps utile et de manière facile à lire, par exemple le poids, les résultats de laboratoire. Lorsque des systèmes électroniques sont utilisés pour obtenir des informations, des procédures doivent être mises en place pour le stockage et l'accès aux informations. Les protocoles, procédures et autres modèles de documentation qui sont stockés sous forme électronique doivent être en lecture seule afin d'éviter toute modification non approuvée ou indétectable qui pourrait entraîner des erreurs. L'accès aux modèles originaux doit être limité au personnel nommé et autorisé.

3.5. Calcul des doses et surface corporelle

La majorité des doses de chimiothérapie sont individualisées pour chaque patient et le plus souvent calculées sur la base de la surface corporelle ou du poids. Le calcul de la surface corporelle doit être standardisé et la même méthode doit être utilisée par tous les cliniciens de l'établissement. [12] L'utilisation de tableaux imprimés et de curseurs pour le calcul de la surface corporelle est une pratique dépassée et doit être évitée.

Le plafonnement de la surface corporelle doit être évité. Une prudence particulière doit être exercée pour les patients présentant un poids corporel ou un indice de masse corporelle extrêmes. Pour le traitement des patients adultes obèses dans le cadre d'un traitement adjuvant, le poids corporel réel doit être utilisé pour le calcul de la surface corporelle. Il est important que d'autres facteurs tels que la fonction rénale, la fonction hépatique et l'état de performance soient également pris en compte pour le calcul de la dose.

3.5.1. Pour les adultes

Bien qu'il soit courant d'ajuster la dose si le poids du patient varie de plus de 10% pendant le traitement, il n'y a pas de preuve que cela doive être fait. La nouvelle pesée du patient en cours de traitement pour recalculer la surface corporelle et les doses ultérieures dépendra de la politique locale, de l'intention du traitement et de l'importance de la variation de poids. L'ajustement de la dose doit être effectué en fonction de la présence ou de l'absence de toxicité, ainsi que des modifications d'autres facteurs pouvant affecter l'élimination du médicament, tels que les fonctions rénale et hépatique et les médicaments concomitants. [13]

3.5.2. Pour les enfants

La taille et le poids du patient doivent être mesurés avant chaque traitement et la nouvelle surface corporelle et les doses ultérieures doivent être calculées. De nombreux protocoles pédiatriques requièrent un dosage sur la base d'une dose (mg ou gramme) par poids et dans ces circonstances, le poids doit être mesuré avant chaque traitement et la dose ajustée en conséquence.

3.6. Le protocole

Toute chimiothérapie doit être administrée sur la base d'un protocole documenté et référencé. Il a été démontré que l'utilisation de protocoles pré-documentés réduit les erreurs de prescription [10] [11, 14]. Dans la mesure du possible, le protocole doit provenir d'une source publiée et fondée sur des preuves, et un processus de révision initiale par une équipe multidisciplinaire doit être mis en place avant qu'un protocole ne soit appliqué dans la pratique clinique. L'utilisation d'un résumé ou d'un article de journal comme source directe pour rédiger une ordonnance de chimiothérapie doit être découragée, sauf cas exceptionnel. Des interprétations erronées d'articles et des erreurs dans les articles originaux ont conduit à des issues fatales. [15] Les exigences associées à la mise en œuvre du protocole au niveau local doivent être prises en compte, notamment la disponibilité des services de soutien, par exemple la pathologie, et la capacité à gérer les effets indésirables attendus. Les protocoles doivent être revus régulièrement pour vérifier leur actualité et les changements de pratique.

❖ Le format du protocole doit être :

- Normalisé et facilement reconnaissable.
- Clair et sans ambiguïté.
- Dactylographié ou généré par ordinateur, et non écrit à la main. Les modèles de protocole stockés sous forme électronique doivent être en lecture seule pour éviter toute modification non approuvée de l'original. L'accès au document original du protocole doit être limité aux personnes autorisées.
- Le protocole doit être clairement référencé. Rédigé, signé et daté avec une date de révision.
- Facilement accessible à l'ensemble du personnel. Les sites intranet locaux ou l'Internet sont utiles pour garantir l'accès aux protocoles à l'ensemble du personnel, y compris aux personnes extérieures à la spécialité ou à l'institution, par exemple le personnel d'urgence, les médecins généralistes ou les patients. Il faut veiller à ce que le contenu soit régulièrement mis à jour.

3.7. Essais cliniques

Le traitement administré dans le cadre d'un essai clinique peut utiliser des médicaments, des doses et des calendriers différents de ceux que le personnel connaît. Bien que les directives relatives aux essais cliniques dépassent le cadre de ce document, les principes décrits dans ce document pour réduire les erreurs de médication s'appliquent. Les protocoles d'essais cliniques doivent décrire clairement le protocole de traitement, mais le format peut varier en fonction de l'investigateur d'origine et des exigences éthiques locales. Des mesures doivent être prises pour s'assurer que les informations sont présentées de manière claire dans le protocole d'essai clinique par le biais d'un processus de révision multidisciplinaire. Des erreurs fatales se sont produites lorsque des protocoles d'essai ont été mal interprétés par le personnel.[16]

Tous les protocoles d'essais cliniques nécessiteront une approbation éthique. La gestion du traitement doit être limitée aux professionnels qui maîtrisent le protocole de l'essai. Tout le personnel impliqué dans la prescription, la délivrance et l'administration du traitement dans le cadre de l'essai doit être correctement formé et éduqué conformément aux exigences de l'essai.

3.8. Thérapie anticancéreuse par voie orale

La chimiothérapie orale et de nombreux agents de thérapie ciblée peuvent comporter les mêmes risques en termes d'erreur potentielle et de toxicité que la chimiothérapie administrée par d'autres voies. La prescription et la délivrance doivent être assurées par un personnel possédant les compétences et les aptitudes appropriées. [17] [3]

L'utilisation d'une thérapie orale exige souvent que le patient s'administre lui-même son traitement à domicile, où les erreurs de médicament, de dose ou de programmation sont peu susceptibles d'être détectées. Les patients peuvent mal interpréter les instructions et prendre par inadvertance une dose incorrecte ou poursuivre le traitement au-delà de ce qui est prescrit.

La chimiothérapie orale et la thérapie ciblée peuvent se poursuivre pendant des semaines sans surveillance professionnelle directe. Le traitement intermittent, caractéristique de la chimiothérapie anticancéreuse, peut être difficile à comprendre pour certains patients. Des issues fatales ont été associées à une mauvaise interprétation des instructions posologiques par les patients. [18] Des instructions spécifiques sont données dans les sections relatives à la prescription, à la délivrance et à l'éducation des patients.

3.9. Information du patient

Tous les professionnels de la santé ont un rôle à jouer dans l'information du patient en ce qui concerne le traitement. Le rôle du médecin, de l'infirmière et du pharmacien dans la fourniture de ces informations peut varier d'une institution à l'autre, mais les exigences légales et professionnelles de chaque discipline doivent être prises en compte et la fourniture d'informations doit être effectuée par un personnel correctement formé. Il est essentiel que la fourniture d'informations soit coordonnée entre les disciplines afin de garantir que le patient et/ou le soignant reçoivent des informations appropriées et pertinentes pour leur traitement.

La fourniture d'informations doit être enregistrée dans le dossier médical du patient. Chaque patient doit recevoir des informations verbales et écrites qui doivent lui permettre de comprendre les objectifs, les effets et les résultats probables du traitement proposé. Les patients externes, les patients admis en journée et les patients hospitalisés doivent tous recevoir la même éducation et les mêmes informations sur leur traitement. Les notices d'information écrites doivent être vérifiées par les 3 disciplines et approuvées par le comité pharmaceutique et thérapeutique de l'hôpital ou un comité similaire. Les informations doivent être lisibles et tenir compte du niveau d'alphabétisation du grand public. De nombreux groupes de soutien aux patients et d'autres organisations produisent des brochures sur le traitement du cancer dans un format facile à comprendre et dans différentes langues. [19] [20]

3.10. Évaluation des risques et assurance qualité

Un système doit être mis en place pour le signalement des événements indésirables, des incidents et des accidents évités de justesse. [21] [22] La recherche des causes doit être entreprise pour les événements sentinelles et lorsqu'un accident évité de justesse aurait pu entraîner un résultat indésirable grave, il est recommandé au personnel d'entreprendre une "analyse des modes de défaillance et de leurs effets". L'examen des mesures de processus (telles que le taux et le type d'incidents et d'accidents évités de justesse) et des mesures de résultats (telles que les événements indésirables liés à la chimiothérapie et les taux de réadmission) doit être entrepris régulièrement afin d'identifier les domaines "sujets aux erreurs" qui nécessitent des modifications et améliorations. Un comité de gestion composé de toutes les disciplines impliquées dans le processus de traitement doit être établi pour superviser ces activités.

Pour le contrôle analytique des préparations des cytotoxiques, une méthode spectrophotométrique UV-visible simple, rapide et précise pour le contrôle de routine des préparations cytotoxiques a été réalisée dans l'unité de préparation cytotoxique du centre universitaire de l'hôpital pédiatrique de Rabat-Sale au Maroc. La préparation d'une chimiothérapie anticancéreuse dans un hôpital doit répondre à plusieurs objectifs :

- La qualité, qui peut être assurée par la mise en place d'un système de surveillance
- Un contrôle qualité de chaque préparation.

Tous les échantillons de préparations ont été collectés et analysés quotidiennement sur le site. Après validation de la méthode analytique par rapport à de nombreux paramètres tels que : la linéarité, l'exactitude et la précision selon les directives ICH Q2, des échantillons de préparations cytotoxiques prélevés ont été dosés. L'analyse a porté sur les médicaments cytotoxiques les plus couramment prescrits au niveau des hôpitaux pour enfants : étoposide, méthotrexate, doxorubicine, daunorubicine, cytarabine, vinblastine et bléomycine. Les résultats sont satisfaisants avec un bon niveau d'exactitude et une grande précision[23]

3.10.1. Alcaloïdes de la pervenche

Alors que tous les agents peuvent potentiellement être administrés par une voie incorrecte si les mesures de sécurité appropriées ne sont pas suivies, les vinca-alcaloïdes ont été impliqués dans la majorité des erreurs impliquant l'administration d'agents thérapeutiques incorrects par voie intrathécale entraînant le décès ou une invalidité permanente. [24] [25]

Tous les vinca-alcaloïdes destinés à être administrés à des patients adultes doivent être fournis dans une poche de perfusion. Le volume minimum recommandé est de 50mL à administrer en 5-15 minutes. Tous les alcaloïdes de la pervenche destinés à être administrés à des patients pédiatriques âgés de plus de 10 ans doivent être fournis dans une poche de perfusion d'un volume de 20mL à 50mL à administrer par voie intraveineuse en 5 à 10 minutes. Pour les patients de moins de 10 ans, une évaluation des risques doit être effectuée pour étayer toute décision d'utiliser des seringues au lieu de poches de perfusion. Il est à noter qu'en pédiatrie, la vincristine se prépare toujours en seringue.

Des étiquettes d'avertissement distinctives doivent être apposées sur toutes les préparations d'alcaloïdes de la vinca : "pour usage intraveineux seulement. Mortel si administré par toute autre voie".

3.10.2. Thérapie intrathécale

Tout le personnel responsable de la prescription, de la délivrance et de l'administration de la chimiothérapie intrathécale doit être informé des résultats catastrophiques associés aux erreurs d'administration de médicaments de chimiothérapie incorrects par voie intrathécale. Un registre du personnel désigné comme compétent pour prescrire, préparer, délivrer, fournir, recevoir ou administrer une thérapie intrathécale pour le cancer doit être opérationnel et accessible dans tout l'établissement. Seul le personnel figurant sur le registre peut entreprendre les tâches spécifiées.

3.10.3. Précautions en matière de santé et de sécurité au travail

La chimiothérapie est connue pour être mutagène, cancérigène et tératogène. Il n'entre pas dans le cadre de ce document d'aborder les questions de sécurité de manipulation et de prévention de l'exposition professionnelle. Les professionnels de la santé doivent se référer aux directives de leur pays en matière de santé et de sécurité concernant la manipulation sûre de la chimiothérapie et des thérapies ciblées.

3.11. Résumés des recommandations multidisciplinaires

Les recommandations des bonnes pratiques en chimiothérapie peuvent être résumées de manière suivante :

- Tout le personnel impliqué dans la prise en charge du cancer et de sa thérapie doit avoir les connaissances et les compétences nécessaires et être compétent pour effectuer les tâches.
- Des effectifs appropriés et un mélange de compétences pour toutes les disciplines doivent être en place pour garantir que les pratiques sûres peuvent être suivies efficacement.
- Des procédures et des politiques doivent être mises en place pour fournir des directives et des instructions claires sur les pratiques de travail au personnel impliqué dans la chimiothérapie et la thérapie ciblée.

- L'ensemble du personnel doit avoir accès aux informations relatives au patient et au traitement, y compris le diagnostic, les antécédents du patient, les résultats de la pathologie et le plan de traitement.
- Toute chimiothérapie et thérapie ciblée doit être prescrite sur la base d'un protocole documenté et référencé et un plan de traitement doit être documenté pour tous les patients. Les protocoles doivent décrire toutes les thérapies, les dosages et les calendriers pertinents pour le traitement.
- L'ordonnance de chimiothérapie et de thérapie ciblée doit présenter les informations relatives au traitement de manière claire, cohérente et non ambiguë et inclure toute thérapie de soutien associée au protocole.
- Les formulaires générés par ordinateur ou pré-imprimés sont préférables aux ordonnances manuscrites. Tout traitement doit être vérifié cliniquement par un pharmacien avant d'être délivré. Le pharmacien doit avoir accès aux informations du patient relatif au traitement.
- Toutes les chimiothérapies et les traitements associés doivent être vérifiés cliniquement par une infirmière et le traitement doit être vérifié par rapport à l'ordonnance par deux infirmières avant d'être administré.
- La chimiothérapie orale doit être soumise aux mêmes procédures de prescription et de délivrance que la thérapie parentérale, et étiquetée avec des instructions claires afin de minimiser les erreurs potentielles d'administration par le patient.
- Les patients doivent recevoir des informations écrites et orales sur leur traitement, notamment tous les médicaments, les effets secondaires attendus, la manière de prendre les médicaments de soutien et les personnes à contacter en cas d'urgence ou d'événements indésirables graves.
- Un système doit être mis en place pour signaler les événements indésirables, les incidents et les accidents évités de justesse, et des audits réguliers doivent être effectués pour identifier les zones sujettes aux erreurs ou les processus qui doivent être modifiés.

II. Le dispositif de transfert de médicaments en système clos (DTSC) dans la manipulation et l'administration anticancéreux

1. Contexte

Les risques pour la santé et la sécurité au travail associés à l'exposition aux agents cytotoxiques sont bien établis[26]. En réponse à ces risques, les entreprises pharmaceutiques ont commencé à développer des dispositifs spéciaux dans les années 1990 pour préparer et administrer en toute sécurité les médicaments cytotoxiques et dangereux. Il s'agit notamment de dispositifs de transfert de médicaments en système clos c'est-à-dire circuit fermé.

La Société internationale des praticiens en pharmacie d'oncologie (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) souligne l'importance d'une définition claire des DTSC , avec une distinction nette entre un DTSC utilisé pour prévenir la contamination microbiologique et un DTSC utilisé pour prévenir la contamination chimique. En ce qui concerne la contamination microbiologique, la préoccupation est purement l'introduction de micro-organismes dans un produit stérile, alors que la contamination chimique concerne la contamination environnementale par le médicament dangereux. Dans la reconstitution des chimiothérapies cytotoxiques, la contamination microbiologique et le confinement des médicaments dangereux sont tous deux primordiaux.

2. Le dispositif de transfert de médicaments en système clos (DTSC)

L'Institut national pour la sécurité et la santé au travail (INSST ou NIOSH en anglais) définit un DTSC comme un dispositif qui empêche mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et l'échappement de médicaments dangereux, y compris les vapeurs, du système, protégeant à la fois le produit et le professionnel de la santé[27].

Il minimise le risque de fuites et de déversements lors de la préparation et de l'administration de médicaments dangereux en intégrant un certain nombre de caractéristiques de sécurité pour protéger l'opérateur de l'exposition aux médicaments dangereux, maintenir la stérilité du produit manipulé et empêcher la contamination de l'environnement proche. Les DTSC permettent de contenir les médicaments sous forme d'aérosol ou de vapeur tout en limitant les risques de contact direct avec la peau ou d'inhalation en cas de libération accidentelle du médicament dans l'environnement.

3. Types de DTSC

Plusieurs DTSC sont commercialisés pour être utilisés avec des agents cytotoxiques (Power, 2013). En voici quelques exemples :

- PhaSeal (BD, ETATS UNIS)
- Arisure (Yukon Medical, ETATS UNIS)
- Tevadaptor (Simplivia Healthcare, Israel)
- Chemfort (Simplivia Healthcare, Israel)
- Halo (Corvida, ETATS UNIS)
- ChemoClave (ICU Medical, ETATS UNIS)
- ChemoLock (ICU Medical, ETATS UNIS)
- Equashield (Equashield, ETATS UNIS)
- NeoShield (JMS, Japan & ETATS UNIS)

Le PhaSeal DTSC a été validé par 30 études indépendantes publiées[28]. Deux chercheurs Favier, B., et al., [29] [30] ont décrit l'utilisation de PhaSeal, qui est un système fermé à double membrane comportant quatre composants de base. Il se compose d'un adaptateur de perfusion, qui est la connexion entre la poche de perfusion et le set de perfusion dédié, permettant un transfert étanche des médicaments vers la poche.

Un connecteur Luer lock assure une connexion étanche entre l'injecteur et le set d'administration IV. Un injecteur Luer lock est une canule encapsulée, spécialement coupée, qui est fixée de façon permanente à la seringue et permet le transfert scellé du médicament au moyen d'une double membrane élastomère, ainsi qu'un dispositif d'égalisation de la pression de l'unité de protection qui se fixe de façon permanente au flacon de médicament et empêche la surpression et le vide. L'utilisation de ce DTSC a permis de réduire la contamination des surfaces et l'exposition des professionnels de santé aux médicaments cytotoxiques [30].

Deux chercheurs **Rudd et Rushworth** [28] ont décrit l'introduction du DTSC Tevadaptor et du système BD PhaSeal, et ont constaté que l'introduction du BD PhaSeal a amélioré les soins aux patients, réduit les coûts et minimisé l'exposition professionnelle.



Figure 3 : l'adaptateur seringue du DTSC Tevadaptor [32]

Le système de préparation et d'administration oncologique ChemoClave comprend le dispositif d'accès au flacon fermé Genie, le connecteur mâle fermé Spiros et le dispositif d'accès, la poche à perfusion et le connecteur Clave [33] .

Le CareFusion Chemo Safety System est un DTSC de bout en bout qui permet l'administration de médicaments cytotoxiques en toute sécurité. Il est conçu pour empêcher les médicaments dangereux de s'échapper des flacons, des poches, des tubes et des seringues pendant la préparation et l'administration.

Le système EquaShield utilise une double membrane pour les transferts de médicaments afin de garantir des connexions sèches. La seringue unique est étanche à l'air et contient deux chambres - la chambre distale pour l'air et la chambre proximale pour le liquide. De même, le connecteur comporte deux aiguilles pour permettre l'échange d'air et de liquide. L'air contenu derrière le piston de la seringue (distal) est transféré dans le flacon de médicament lorsque le médicament liquide est retiré dans la seringue (proximal). L'utilisation de ce système a permis d'éliminer la contamination de surface [35] lors de l'évaluation des DTSC, les cliniciens et les établissements de santé doivent prendre en compte plusieurs facteurs pour déterminer le système qui leur convient.

4. Choix et utilisation en pratique des DTSC:

4.1. Le choix du système clos

Certains Facteurs sont à prendre en compte lors du choix d'un DTSC :

- Confinement - comment fonctionne le dispositif ?
- Lieu de stockage et encombrement
- Combien de composants le dispositif comporte-t-il ?
- Facilité d'utilisation
- Ergonomie-considérez l'impact potentiel du dispositif sur l'augmentation du risque de microtraumatismes répétés.
- Quantité et coût des déchets
- Un minimum de déchets aura un impact positif sur les coûts opérationnels.
- Le coût du produit
- Compatibilité
- S'assurer que le dispositif est compatible avec d'autres technologies, par exemple les pompes à perfusion et les médicaments dangereux utilisés.
- Travail : comment le produit s'intègre-t-il dans le travail des pharmaciens et des infirmières ? [32]

Certaines études ont démontré des niveaux de protection équivalents entre les DTSC, lorsqu'ils sont utilisés correctement[33]. Par conséquent, d'autres attributs doivent être évalués, notamment la facilité d'utilisation, la sécurité et le coût. Il est important que le fabricant du dispositif indique clairement si son dispositif couvre toutes les étapes du processus de préparation et d'administration, qu'il présente des études démontrant la réduction et/ou l'élimination de la contamination environnementale et qu'il précise si le dispositif conserve ses caractéristiques de fermeture lorsque plus d'un flacon est utilisé. Les DTSC doivent être approuvés par les autorités réglementaires et compatibles avec les médicaments dangereux [37].

4.2. L'usage du DTSC en pratique

L'utilisation d'un dispositif permettant de conserver des flacons partiels pendant plus d'une séance n'est pas recommandée dans tous les pays. En effet, les environnements réglementaires qui régissent l'utilisation de cette technologie dans le monde entier diffèrent d'un pays à l'autre.

Dans un examen complet des DTSC disponibles, une étude effectuée sur la manipulation sûre des médicaments dangereux : la révision des normes pour la protection des travailleurs en 2012 [38] a conclu que les DTSC offrent une meilleure protection contre l'exposition aux médicaments dangereux que les techniques traditionnelles. Cependant, l'exposition n'est pas complètement éliminée. Par conséquent, ils doivent être utilisés en conjonction avec d'autres mesures de manipulation sûres, y compris les équipements de protection individuelle (EPI) et les armoires de sécurité microbiologique, plutôt que de s'y substituer. Il est donc recommandé l'utilisation de DTSC lors de la préparation et de l'administration de médicaments cytotoxiques, en plus de l'utilisation d'EPI, afin de réduire l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux.

5. Avantages des DTSC

5.1. La réduction de la contamination des surfaces

L'utilisation des DTSC lors de la préparation de médicaments cytotoxiques s'est avérée très efficace pour réduire la contamination de surface dans les zones de fabrication aseptique des pharmacies [39]. Ceci, à son tour, a conduit à une réduction de la contamination sur la surface extérieure des poches de perfusion, ce qui entraîne une moindre exposition professionnelle pour les infirmières administrant ces médicaments dangereux [40]. Selon une étude menée par Kopp et al en 2013 sur l'évaluation des pratiques de travail et de la contamination des surfaces par les médicaments antinéoplasiques dans les établissements de soins ambulatoires en oncologie [41], une contamination de surface significativement moindre a été détectée dans la salle de thérapie si l'administration de médicaments cytotoxiques était effectuée à l'aide d'un DTSC. L'utilisation d'un DTSC a également entraîné une réduction des pertes, des déconnexions et des blessures par piqûre d'aiguille[29] [41].

Plusieurs étapes de la préparation des médicaments anticancéreux créent des conditions qui peuvent permettre la perte du médicament dans la salle de préparation, ainsi que sur les surfaces de travail des armoires de sécurité biologique (ASB). Au Royaume-Uni, des isolateurs à pression positive et parfois négative sont utilisés. Une source courante de contamination est la formation d'aérosols résultant des différences de pression entre l'intérieur du flacon de médicament et la pièce (pression de l'air ambiant). Un aérosol se forme lorsque la membrane du flacon est percée et que la pression de l'air à l'intérieur du flacon s'équilibre rapidement avec la pression de l'air ambiant. L'aérosol qui en résulte se dépose sur les surfaces de travail et dans l'environnement immédiat [42].

De nombreuses études publiées ont montré que les DTSC réduisent cette contamination environnementale [29] [43] [39] [35] [41] [40]. Cependant, des techniques aseptiques strictes doivent être utilisées pendant la préparation. Dans la préparation traditionnelle avec des aiguilles et des seringues, les fuites étaient évidentes autour du septum du flacon de médicament, de l'aiguille désengagée et du point d'injection dans la poche intraveineuse [44].

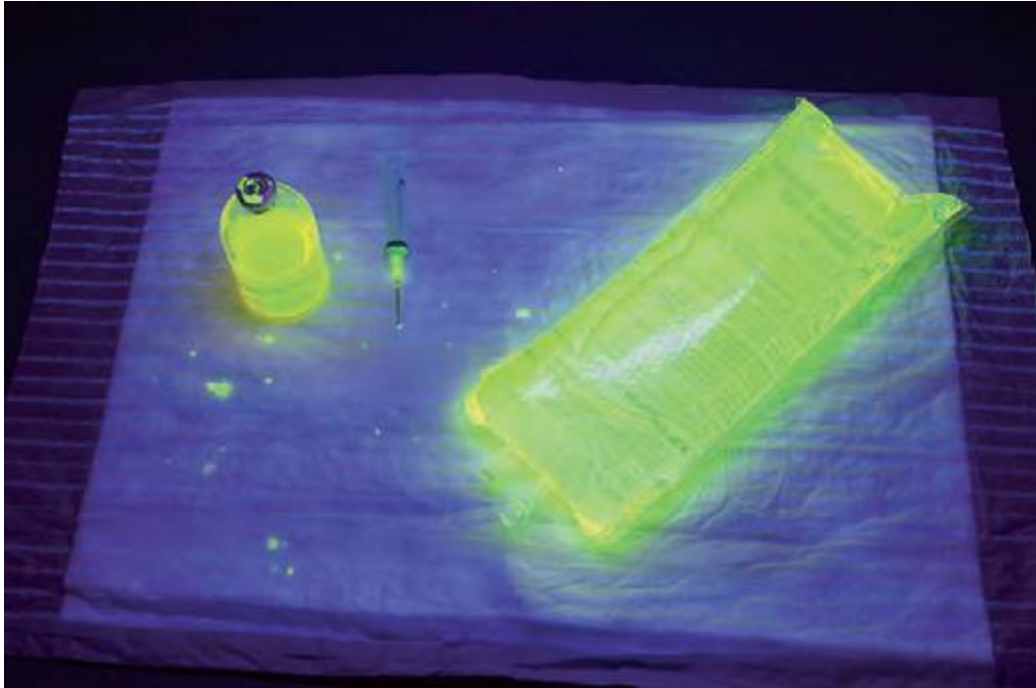


Figure 4 : Technique de Fluorescence démontrant la contamination par des médicaments cytotoxiques pendant la préparation[32]

Les Activités suivantes peuvent augmenter le risque d'exposition aux médicaments dangereux :

- Reconstitution de médicaments en poudre ou lyophilisés
- Retrait de l'aiguille du flacon de médicament
- Transfert de médicaments à l'aide de seringues
- Ouverture de flacons par effraction
- Expulsion de l'air d'une seringue contenant un médicament
- Génération d'aérosols pendant l'administration, soit par poussée intraveineuse (IV) directe soit par perfusion IV
- Amorçage du dispositif IV avec une solution contenant un médicament
- Manipuler des liquides corporels ou des vêtements, du linge, des pansements et d'autres matériaux contaminés.
- Entrer en contact avec des concentrations mesurables de médicaments dangereux
- Décontamination et nettoyage des zones de préparation des médicaments et des zones cliniques

- Transporter des contenants de déchets infectieux, chimiques ou dangereux
- Manipuler les déchets contaminés générés lors de la préparation ou de l'administration des médicaments
- Retirer et éliminer les EPI après avoir manipulé des médicaments ou déchets dangereux

Ce dispositif, en plus de réduire la contamination des surfaces de travail et la production d'aérosols, permettrait de ce fait de réduire aussi l'exposition professionnelle du personnel manipulant des médicaments dangereux [29] [43] [35] [41] [40].

5.2. La protection des manipulateurs et préparateur de chimiothérapie

Les effets néfastes de l'exposition professionnelle aux agents antinéoplasiques ont été décrits pour la première fois il y a près de 40 ans [45]. Lors de la préparation et de l'administration de ces médicaments dangereux, le personnel (pharmaciens, techniciens en pharmacie, infirmières) risque d'être exposé et de subir des effets néfastes tels que des lésions de l'ADN, la stérilité, des malformations congénitales et un risque possible de cancer. [46] Pour limiter la contamination de l'environnement et l'exposition potentielle du personnel de santé, des mesures de précaution ont été introduites, notamment la formation aux techniques de manipulation des cytotoxiques, l'équipement de protection individuelle et les postes de sécurité microbiologique (PSM) qui sont les isolateurs et Hottes a flux laminaire. Malgré l'utilisation de ces mesures, des études ont continué à démontrer une exposition professionnelle et une contamination de surface.[47] [48]

Les DTSC jouent un rôle croissant pendant le processus de préparation et dans l'administration des médicaments dans le but de réduire l'exposition professionnelle potentielle aux médicaments dangereux, en particulier la réduction de la production d'aérosols, qui est une cause majeure d'exposition professionnelle aux cytotoxiques. Les DTSC sont des systèmes sans aiguille qui fournissent des connexions sécurisées, réduisant ainsi le risque de blessure par piqûre d'aiguille lors de l'administration de médicaments dangereux. Il a également été démontré qu'ils diminuent les pertes et réduisent le risque de déconnexion associé aux méthodes d'administration traditionnelles (aiguilles, seringues et ports intraveineux non protégés) [40, 44]). Tout doit être mis en œuvre pour réduire l'exposition dans l'environnement professionnel; cela inclut l'utilisation des DTSC ainsi que d'autres précautions de manipulation sûres pour les MAB jugées à haut risque [49].

Depuis l'introduction des DTSC, un ensemble de preuves a fait surface sur leur efficacité, notamment en ce qui concerne la préparation et l'administration des médicaments cytotoxiques traditionnels. De nombreux rapports publiés ont décrit l'efficacité des DTSC dans la diminution de la contamination des surfaces et de l'exposition des professionnels de santé suite à leur introduction dans la pratique clinique.

Une étude effectuée en 2012 par [50] a démontré que les DTSC protègent de l'exposition professionnelle et font gagner du temps dans le traitement de la chimiothérapie. Dans le même contexte, Les travaux de recherche menés par Edwards et al sur les économies réalisées grâce à l'utilisation du dispositif de transfert en système fermé PhaSeal* pour la préparation d'agents antinéoplasiques en 2013 [51] ont démontré l'avantage de réaliser des économies grâce à la réduction des pertes de médicaments lors de l'utilisation des DTSC, car ces systèmes peuvent maintenir la stérilité pendant 7 jours, permettant ainsi de récupérer les portions inutilisées des flacons.

5.3. La protection du médicament de l'environnement

Les dispositifs de transfert de médicaments en système clos (DTCS) ont été conçus pour être utilisés, en conjonction avec d'autres stratégies, pour réduire davantage l'exposition potentielle des travailleurs de la santé aux agents dangereux. Depuis leur introduction, de nombreuses études publiées ont montré l'efficacité des DTSC dans la réduction de la contamination de surface et de l'exposition professionnelle et environnementale. [52] [53] Les DTSC ont été définis comme "un dispositif de transfert de médicaments qui interdit mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et la perte de concentrations dangereuses de médicaments ou de vapeurs à l'extérieur du système" [54].

Essentiellement, cela signifie que, lorsque le système est correctement et pleinement utilisé, il ne permet pas aux bactéries ou aux particules de pénétrer dans le système pendant la préparation, ce qui maintient la stérilité, et ne permet pas non plus aux produits dangereux préparés dans le système de s'échapper, ce qui protège contre une exposition nocive. Cependant, à ce jour, seule l'application des DTSC à la réduction de la contamination sur le lieu de travail est apparue dans les directives nationales et internationales. C'est un troisième élément, qui n'est pas encore pleinement reconnu : l'utilisation potentielle de la technologie des systèmes fermés comme initiative de réduction des coûts visant à pallier contre le coût élevé des médicaments anticancéreux en permettant le partage des flacons et l'extension de la date limite d'utilisation.

5.4. La Prévention de la contamination microbienne

La capacité des DTSC est de prévenir la contamination des produits pharmaceutiques parentéraux au potentiel de permettre une durée limite d'utilisation DLU étendue, réduisant ainsi le gaspillage et diminuant les dépenses. Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la faisabilité de cette approche. [55] [51]. La pharmacopée américaine (USP) stipule au chapitre 797 que les produits stériles conditionnés sous forme de flacons à usage unique doivent être utilisés dans les 6 heures suivant leur ouverture s'ils sont conservés dans un environnement ISO 5 ou dans les 1 heure s'ils ne sont pas conservés dans ces conditions. [51] En adhérant à ces normes, on risque de gaspiller des quantités importantes de médicaments qui sont coûteux ou en quantité limitée.[51] Il a été interprété à partir de la formulation du chapitre 797, que plus d'une piqûre d'aiguille du flacon est autorisée si elle a lieu dans les 6 h et que les conditions de stockage appropriées sont respectées. [51, 56] Par conséquent, l'utilisation correcte des DTSC peut potentiellement étendre le DLU des flacons à usage unique bien au-delà de 6 h en maintenant la stérilité des flacons non conservés pendant une période prolongée. Pour évaluer leur sensibilité à la contamination microbienne, quatre dispositifs de protection (Chemoprotect spike, Clave connector, PhaSeal, Securmix) ont été mis à l'épreuve dans des conditions simulées avec des inocula faibles et élevés de micro-organismes dans une étude belge. [55] La cytométrie en phase solide a été utilisée pour compter les cellules qui avaient été transférées vers les flacons connectés lors de manipulations répétées des flacons.

Les chercheurs McMichael et al. ont évalué la capacité du DTSC PhaSeal à prévenir la contamination en appliquant le système à des flacons contenant des milieux de culture stériles dans le cadre d'une étude multicentrique.[56]Des échantillons ont été prélevés à 24, 48, 72, 96 et 168 heures et envoyés pour être testés par un laboratoire de microbiologie indépendant afin de détecter toute preuve de contamination. Il a été conclu que PhaSeal fonctionne pour fournir une barrière mécanique, car un taux d'échec de 1,8 % a été observé (6 échantillons sur 332) et, après une analyse secondaire des données, basée sur le délai d'échec, la probabilité au bout de 168 heures que les flacons ne soient pas contaminés était de 98,2 %.

Dans une étude de suivi, Carey et al. ont transféré des reliquats de flacons de test de milieu de culture stérile vers des poches intraveineuses de milieu de culture stérile sur une période de sept jours en utilisant PhaSeal.[57] Les échantillons de test ont ensuite été maintenus en incubation contrôlée pendant 14 jours, et surveillés par un laboratoire de microbiologie indépendant pour détecter tout signe de contamination. Les résultats ont montré qu'à 168 h, il y avait une probabilité de 99,7 % que le flacon ne soit pas contaminé par des bactéries. Dans une étude menée par Rowe et al., le contenu de flacons de médicaments actifs et de contrôles a été échantillonné et mis en culture à 6, 24, 48 et 72 heures et à 7 et 14 jours pour déterminer la présence d'une contamination microbiologique. [58] Un taux de contamination global de 1,86% (11 des 592 échantillons présentaient une croissance microbienne d'une unité formant colonie sur l'une des deux plaques) a été observé au cours des différents scénarios testés, mais on a estimé qu'il s'agissait d'une contamination exogène.

5.5. Avantages économiques de l'extension de la durée de conservation après ouverture

La réutilisation des flacons entamés peut être perçue comme méthode de réduction des dépenses en médicaments anticancéreux. L'utilisation des DTSC est un outil important pour étendre la durée de conversation après reconstitution ou ouverture dans ce sens.

III. Stratégies de minimisation des pertes en médicaments anticancéreux

Les stratégies proposées pour réduire les dépenses en médicaments anticancéreux et gérer les pénuries de médicaments tournent autour de la mise en œuvre d'options de partage des flacons.[59, 60] Le partage des flacons est une méthode d'économie éprouvée.20,23-26 En faisant des lots de doses du même médicament, les quantités restantes dans un flacon, qui seraient normalement jetées, peuvent être utilisées dans la fabrication du produit suivant.

1. La préparation centralisée de la chimiothérapie

Nos résultats montraient que la valorisation des reliquats des anticancéreux d'un patient à un autre et selon la stabilité du produit offrirait une économie importante sur la quantité de médicament déployée. La centralisation des préparations en UCPC permettrait donc de réduire le gaspillage sans impacter la dose prescrite du médicament et ainsi la santé du patient.

Plusieurs études ont prouvé l'intérêt économique de la centralisation de la préparation des cytotoxiques. Les méthodologies et les matériels utilisés étaient hétérogènes : molécules considérées, modalités de conservation des médicaments, mode de reconstitution-dilution. Une étude marocaine sur l'Impact de la centralisation et étude d'économie dans l'unité centralisée de préparation de chimiothérapie d'un hôpital marocain a estimé un impact de 79,5 % de l'économie réalisable à partir des pertes réelles en anticancéreux dans un hôpital marocain et un bénéfice économique de 580 000 dollars US sur une année [61].

Les travaux de Hyeda et al [62] avaient estimé les pertes de médicaments en système décentralisé comparé à un système de préparation centralisé théorique. Fasola et al ont réalisé une étude de minimisation des pertes en instaurant quatre mesures correctives après une phase d'observation [63, 64].

2. Le dispositif de transfert de médicaments en système clos (DTSC)

La réutilisation des flacons entamés s'est avéré être une méthode rentable pour réduire le gaspillage des médicaments parentéraux. Vandenbroucke et Robays ont été les premiers à démontrer les économies qui peuvent être réalisées en utilisant un DTSC pour faciliter le partage des flacons.[65] L'impact économique de l'utilisation de trois scénarios différents a été

analysé : jeter le flacon après chaque préparation unique, le jeter à la fin de la journée ou utiliser le flacon jusqu'à la date de péremption du produit en ce qui concerne ses propriétés physiques et chimiques.

Le système PhaSeal a été utilisé pour prolonger la date de péremption, car ses avantages avaient déjà été démontrés lors d'un test de provocation microbiologique.[55] Des économies de l'ordre de 7 à 15 % ont été démontrées sur le coût total cumulé du médicament et du dispositif de transfert.

Une étude anglaise a démontré, à l'aide d'un modèle mathématique, les économies générées par plusieurs options de partage des flacons.[66] Les données ont été modélisées à l'aide de quatre options : aucun partage des flacons, partage des flacons pour une seule journée, partage des flacons du lundi au vendredi, et partage des flacons sur une base continue de sept jours. Au cours de la période rétrospective de deux ans, la pratique du partage des flacons sur sept jours consécutifs a permis de réaliser des économies considérables. Il a été conclu que le partage des flacons peut être rentable contre l'augmentation des coûts des consommables, principalement associés à l'utilisation des DTSC, et peut être encore amélioré en sélectionnant les médicaments appropriés.

Rowe et al. ont utilisé un modèle théorique et réel pour calculer les économies réalisées en réduisant les déchets de 19 médicaments dangereux grâce à l'utilisation d'un DTSC pour faciliter le partage des flacons[58]. La possibilité de prolonger la Date limite d'utilisation leur a permis de réaliser des économies importantes dans une seule institution.

Pour déterminer si l'application de PhaSeal pouvait prolonger le DLU des flacons à usage unique, Edwards et al. ont enregistré l'utilisation de 21 médicaments ayant une stabilité chimique d'au moins 48 heures, sur une période de 50 jours [67]. L'utilisation d'un total de 296 flacons a été enregistrée. Après avoir pris en compte l'utilisation initiale de chaque flacon, le pourcentage potentiel moyen de médicaments restants pouvant être récupérés a été calculé à 57 %. Pendant la période d'étude, la pharmacie a évité près de la moitié des déchets potentiels et a conservé en moyenne 29 % de chaque flacon. Une économie annuelle extrapolée de près de 600 000 dollars US a été réalisée après prise en compte du coût du système PhaSeal.

Des études parallèles menées dans deux hôpitaux hongrois ont comparé deux méthodes de retrait des médicaments cytotoxiques des flacons sur une période de trois mois. Dans la première phase, les médicaments sélectionnés pour l'étude ont été retirés à l'aide de la méthode classique de l'aiguille et de la seringue. Dans la deuxième phase, un DTSC (Tevadaptor) a été utilisé. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer dans quelle mesure les DTSC peuvent conserver les résidus de médicaments laissés dans les flacons pour les réutiliser dans des thérapies ultérieures. L'objectif secondaire était de traduire les économies de volume de médicaments en économies sur le budget de la pharmacie. La quantité de médicaments économisée par l'utilisation des DTSC, grâce à la prolongation de la durée de conservation, était significative dans toutes les comparaisons. Des économies ont été réalisées dans les deux centres, les économies les plus importantes étant réalisées sur les agents biologiques parentéraux coûteux.

3. Autres stratégies

D'autres stratégies, relatives à l'administration parentérale de médicaments anticancéreux, ont été proposées pour éviter le gaspillage inutile associé aux médicaments coûteux. [59, 68, 69]. Il s'agit par exemple de la sélection de dosages optimaux permettant d'éviter des pertes liées à des présentations des médicaments .[59] Une pratique qui consiste à arrondir à la hausse ou à la baisse les doses qui se situent dans une fourchette ou une fourchette définie par rapport à des doses standard prédéterminées, se prête également à la pratique du partage des flacons. [59, 69]

IV. Intérêt et méthodologie des études pharmacoéconomiques

1. Généralités sur les études pharmaco économiques

1.1. Contexte

La pharmaco-économie est une branche de l'économie de la santé qui se concentre généralement sur les coûts et les avantages du traitement médicamenteux. Toutes les analyses pharmacoéconomiques estiment le coût de diverses stratégies d'intervention, tandis que la plupart incluent également les conséquences sur la santé. Dans toute analyse des coûts, la perspective (à qui revient le coût) est importante. Les perspectives pour les analyses pharmacoéconomiques incluent le patient, le fournisseur, le payeur et la perspective sociétale plus large (incluant tous les coûts), la perspective du payeur ou de la société étant la plus courante dans la littérature publiée.

La valeur économique peut généralement être définie comme une "analyse comparative des coûts et des conséquences d'une intervention ou d'une stratégie médicale ainsi que de sa ou ses meilleures alternatives". Les analyses pharmacoéconomiques sont de plus en plus utilisées pour évaluer la valeur économique des produits pharmaceutiques mais aussi des dispositifs médicaux.

L'industrie pharmaceutique investit d'énormes sommes d'argent dans le développement de nouvelles technologies de santé.[70] Même si le taux de réussite du développement de nouvelles technologies de santé est faible, cet effort de sélection de produits qui améliorent considérablement la santé et d'autres qui apportent des gains progressifs. Après les essais cliniques, un produit pharmaceutique doit passer au moins deux étapes réglementaires supplémentaires. Tout d'abord, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée par les autorités réglementaires.

Au Maroc il s'agit du ministère de la santé qui occupe cette fonction d'autorité réglementaire à travers la Direction du Médicament et de la Pharmacie qui examine le Dossier d'AMM. En Europe, par exemple, c'est l'Agence européenne des médicaments (EMA), tandis qu'aux États-Unis, c'est la Food and Drug Administration (FDA) qui s'en charge.

Les autorités réglementaires examinent la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, en effectuant une analyse risques-avantages. Une fois que le médicament a reçu l'autorisation de mise sur le marché (c'est-à-dire que les avantages l'emportent sur les risques de l'intervention), l'industrie pharmaceutique vise à fixer un prix conformément à la réglementation et à le proposer au ministère de la santé. Outre les considérations relatives aux avantages et aux risques, d'autres facteurs doivent être pris en compte lors de la fixation des prix du médicament ou du dispositif médical, tels que la commodité, le caractère abordable et le rapport coût-efficacité.

Dans un monde où les ressources en matière de soins de santé sont limitées, la maîtrise des coûts devient importante, mais l'innovation de produits moins chers n'est pas courante dans le domaine des soins de santé.

Dans la plupart des cas, les nouvelles technologies sont plus coûteuses que les produits existants même si elles offrent également des avantages supplémentaires par rapport à ces derniers. Les questions à se poser sont de savoir si la nouvelle technologie est abordable ou non et si elle constitue une utilisation efficace des ressources.

1.2. Les catégories d'études pharmacoéconomiques

Les analyses pharmacoéconomiques varient principalement en fonction des types de résultats visés. On distingue les études mesurant la Charge de morbidité et d'accessibilité financière et les évaluations économiques basées sur la valeur de l'argent dépensé.

1.2.1. Les études basées sur la Charge de morbidité et l'accessibilité financière

L'Analyse du coût de la maladie (ACM) procède à la détermination de l'impact économique d'une maladie ou d'un état (généralement sur une population, une région ou un pays donné), par exemple le tabagisme, l'arthrite ou le diabète, y compris les coûts de traitement associés. Cette étude vise à mesurer la charge d'une maladie en termes de coûts. Cela peut être utile pour établir des priorités entre les maladies mais ne permet pas d'obtenir une allocation efficace des soins de santé pour les décisions de couverture et de remboursement d'une intervention particulière.

L'Analyse d'impact budgétaire (AIB) détermine l'impact de la mise en œuvre ou de l'adoption d'une technologie particulière ou d'une politique liée à la technologie sur un budget désigné, par exemple, d'un formulaire de médicaments ou d'un plan de santé. En estimant l'impact du nouveau médicament sur les budgets de santé, cette méthode évalue le caractère abordable d'une intervention de santé si l'intervention est utilisée dans un environnement par rapport à une non-utilisation dans un environnement.

1.2.2. Évaluations économiques cherchant la valeur de l'argent dépensé

L'Analyse de minimisation des coûts (AMC) : détermination de l'intervention la moins coûteuse parmi d'autres interventions qui sont censées produire des résultats équivalents en matière de santé.

L'Analyse coût-efficacité (ACE) : comparaison d'interventions concernant les coûts en unités monétaires et les résultats exprimés en unités de santé quantitatives non monétaires, par exemple la réduction de la mortalité ou de la morbidité.

L'Analyse coût-utilité (ACU) : une forme d'ACU qui compare les coûts en unités monétaires avec les résultats de santé concernant leur utilité et la mortalité, qui est exprimée en années de vie pondérée sur la qualité (QALY). Le QALY est une mesure générique des résultats qui prend en compte les gains de morbidité et de mortalité.

L'Analyse coûts-conséquences (ACC) une forme d'ACE qui présente les coûts et les résultats de santé dans des catégories discrètes, sans agrégation ni pondération des coûts et des résultats de santé.

L'Analyse coûts-avantages (ACA) compare les coûts et les avantages pour la santé (et les risques), tous quantifiés en unités monétaires communes[70, 71]

1.3. Intérêt d'une évaluation économique complète ou partielle

Une évaluation économique complète compare les coûts et les résultats sanitaires d'au moins deux interventions. En d'autres termes, une intervention d'intérêt est comparée à sa ou ses meilleures alternatives. Nous distinguons cinq évaluations économiques complètes : l'AMC, l'ACC, l'ACU, l'ACE et l'ACA.

Une analyse économique partielle n'évalue qu'une intervention de manière isolée ou ne considère qu'un seul domaine (coûts ou efficacité). Dans certaines circonstances, l'ICO et l'AIB sont considérées comme des évaluations partielles lorsqu'elles évaluent une maladie ou une intervention de manière isolée.[70]

1.4. Niveaux d'application des études pharmacoéconomiques

Les analyses pharmacoéconomiques sont utiles dans des contextes économiques tant nationaux que locaux. Dans le cadre de la prise de décision au niveau national ou au niveau de la population, comme la décision d'accorder l'accès à un médicament et de le financer, l'ACE et l'AIB sont des composantes obligatoires du processus. D'autres analyses sont également utilisées à des fins spécifiques. Au niveau national, en ce qui concerne les décisions d'allocation de fonds pour la recherche, l'ACM pourrait aider à établir des priorités entre les maladies. À un niveau plus local, comme celui de l'administrateur d'un hôpital, les AIB et les ACE sont utilisées pour les décisions inclusives. [72]. Ainsi, les analyses pharmacoéconomiques améliorent la prise de décision en matière de santé publique, à la fois au niveau global et au niveau local.

2. Méthodologies pharmaco-économique

2.1. Analyse Coût de la Maladie - ACM

Selon la définition de la Société internationale pour la pharmacoéconomie et la recherche sur les résultats (ISPOR), une Analyse de Coût de la Maladie vise à déterminer l'impact économique total (coût) d'une maladie ou d'un problème de santé dans la société en identifiant, mesurant et évaluant tous les coûts directs et indirects. Cette forme d'étude se concentre sur les coûts mais n'aborde pas les questions relatives à l'efficacité ou à l'efficacité des traitements.

Les études d'ACM mesurent généralement les coûts médicaux mais dans certains cas les coûts non médicaux. Les études d'ACM visent à évaluer la charge économique qu'un problème de santé spécifique ou des groupes de problèmes de santé imposent à la société en ce qui concerne l'utilisation des services de santé et les pertes de productivité. Cette recherche a le potentiel d'informer les responsables politiques et les décideurs sur l'impact relatif des

maladies au niveau de la population, les aidant ainsi à faire des projections sur les coûts futurs des soins de santé et à prendre des décisions sur l'allocation des ressources. En outre, les études sur le coût de la vie permettent de signaler aux innovateurs les besoins non satisfaits au niveau de la population en matière de pertes de santé et le potentiel des futures interventions pour réduire ces besoins non satisfaits.[73, 74]

2.2. Analyse d'Impact Budgétaire - AIB

Une AIB est une évaluation économique qui estime les conséquences financières de l'adoption d'une nouvelle intervention. Elle porte principalement sur le caractère abordable des nouvelles technologies de santé pour le budget d'un hôpital ou d'un système de santé disposant de ressources limitées.[75] Une AIB est généralement effectuée en plus de l'ACE. L'ACE évalue si une intervention apporte une valeur (c'est-à-dire une efficacité) par rapport à une intervention existante (la valeur étant définie comme le coût par rapport au résultat de santé). Une AIB évalue si l'intervention de grande valeur est abordable.

L'AIB est utilisée pour identifier le budget total nécessaire au financement d'une intervention. L'AIB prend le coût "unitaire" réel d'une intervention et le multiplie par le nombre de personnes qui l'utilisent. Considérez la taille de la population qui utilise l'intervention ; si elle est faible, une modélisation peut être nécessaire. Il faut également considérer si l'intervention remplace une norme de soins existante (substitution) ou si elle est ajoutée à la norme de soins existante (combinaison). Il est également possible que la norme de soins n'existe pas (par exemple, en raison de l'intolérance du patient aux soins standard). La modélisation est utilisée pour combler les lacunes dans les données et elle est soumise à des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact des changements dans les hypothèses utilisées dans la modélisation.

L'AIB étant souvent utilisée à des fins d'allocation de ressources, elle adopte le point de vue du payeur et utilise un horizon temporel à court terme (souvent 1 à 3 ans). L'AIB n'utilise pas l'actualisation. Les résultats doivent être présentés sur une base annuelle ou trimestrielle, ou sur toute autre période pertinente pour le décideur.

L'AIB se concentre sur les coûts directs des ressources spécifiques nécessaires pour mettre en œuvre l'intervention, comme les fournitures, l'équipement et le personnel. Étant donné que l'AIB utilise un horizon temporel à court terme et que les frais généraux sont fixes à court terme, ces frais généraux sont généralement exclus des AIB. Cela distingue l'AIB des études coût-efficacité, qui incluent les frais généraux. Les frais généraux peuvent représenter une partie substantielle du coût de fonctionnement d'un hôpital ou d'un système de santé et de l'ACE.

2.3. Analyse Comparative des Coûts - ACC

Selon la définition de l'ISPOR, une analyse comparative des coûts compare uniquement les coûts associés à deux ou plusieurs traitements ou interventions alternatives. Le processus d'identification de tous les coûts et de leur importance relative est souvent appelé analyse d'identification des coûts.

L'analyse de comparaison des coûts n'est pas couramment utilisée. Lorsque l'Analyse Coût de la maladie mesure tous les coûts pertinents de la maladie, y compris son traitement, l'analyse de comparaison des coûts ne mesure que les coûts des différentes options de traitement. L'analyse de comparaison des coûts compare les coûts de deux combinaisons de traitements différents (comprenant tous les produits et services médicaux et non médicaux). Lorsque les options de traitement comportent plusieurs cycles et des posologies complexes, l'analyse comparative des coûts permet de totaliser et de comparer les différences de coûts, par exemple les coûts de différents régimes de chimiothérapie. Dans le cas d'une combinaison complexe de traitements, il est essentiel d'identifier tous les coûts du traitement, y compris les médicaments, les appareils, les compléments alimentaires, les coûts des soins professionnels, la physiothérapie, l'acupuncture, etc.

2.4. Analyse de Minimisation des Coûts (AMC)

Selon la définition de l'ISPOR, une AMC est un type d'analyse pharmacoéconomique comparant seulement deux thérapies alternatives en ce qui concerne les coûts parce que leurs résultats sur la santé (efficacité et sécurité) s'avèrent ou devraient être identiques⁶.

L'AMC prend en compte les coûts et les résultats de santé et compare deux thérapies alternatives, mais uniquement dans les situations où les résultats de santé sont identiques. Dans les rares cas où les résultats pour la santé sont extrêmement similaires, les décideurs peuvent donner la priorité à l'option de traitement la moins coûteuse. L'AMC est couramment utilisée pour comparer les versions génériques et de marque de médicaments dont le coût varie. Comme les génériques sont considérés comme bio équivalents à la version de marque du même médicament, les résultats du traitement devraient être identiques. L'AMC pourrait également être utilisée pour comparer l'utilisation des versions génériques et de spécialités des médicaments dans différents contextes. Les coûts facturés pour les mêmes médicaments peuvent être différents selon le type d'hôpital. Si nous supposons que les résultats du traitement avec des médicaments similaires sont les mêmes dans différents contextes, l'AMC peut être réalisée. Les résultats thérapeutiques sont le résultat de nombreux facteurs intervenant dans le processus de soins.[76]

L'AMC est utile dans des contextes de ressources limitées pour diminuer le coût lorsque le résultat est le même pour des interventions de coûts variables. Même dans les pays développés, les budgets de santé sont limités. La politique consiste à fournir des services et des produits de qualité acceptable, voire de la meilleure qualité. Les versions génériques des médicaments sont préférées aux marques coûteuses. La variation des prix entre les différentes spécialités est importante pour certains produits. La sélection d'une spécialité bioéquivalente ou d'un générique moins cher est une stratégie courante pour minimiser les coûts.

2.5. Analyse coûts-avantages (ACA) ou Analyse coûts-Bénéfice (ACB)

Selon la définition de l'ISPOR, une ACA est une technique analytique dérivée de la théorie économique qui énumère et compare les coûts nets d'une intervention en matière de soins de santé avec les avantages qui découlent de l'application de cette intervention. Pour cette technique, les coûts nets et les bénéfices de l'intervention sanitaire sont exprimés en unités monétaires.[77]

L'ACB est couramment utilisée dans de nombreux domaines économiques, y compris les soins de santé. Bien qu'il s'agisse d'une méthode d'analyse courante dans les projets publics, il est difficile d'attribuer une valeur monétaire aux résultats cliniques dans le cadre de la prise de décision clinique.

Dans l'ACB, les coûts et les bénéfices sont représentés en unités monétaires (par exemple, le dirham au Maroc, le dollar aux États-Unis, l'euro en union européenne, la livre au Royaume-Uni, etc.) Comme dans l'ACB, le bénéfice (résultat) est en unités monétaires ; la comparaison est calculée et directe. Les coûts et les avantages d'une intervention de santé sont comparés à une autre intervention standard. Cette intervention peut être un médicament (le plus courant) ou un dispositif médical, une procédure chirurgicale, un service de soins pharmaceutiques (par exemple, des conseils), ou même un projet de santé publique (par exemple, un projet d'eau potable et une diminution des dépenses pour les infections évitées) :

Bénéfice monétaire net

$$= (\text{Bénéfice de A} - \text{Bénéfice de B}) - (\text{Coût de A} - \text{Coût de B})$$

Le résultat pourrait être exprimé comme un bénéfice monétaire net différentiel de 10 000 Dirhams, par exemple. Cet exemple suggère que l'intervention A est préférée à l'intervention B car les avantages de A par rapport à B moins leurs coûts, favorisent A. L'interprétation de cet exemple est que lorsque nous évaluons les gains de santé en unités monétaires, nous nous attendons à obtenir des gains de santé plus élevés sous la forme monétaire de 10 000 Dirham pour le patient moyen en optant pour l'intervention A par rapport à l'intervention B. Il convient de comprendre la différence entre l'analyse coûts-avantages et le retour sur investissement (RSI). Bien que l'ACA aide à choisir une meilleure option de traitement ou un projet par rapport à une alternative, le RSI mesure la valeur d'un investissement. L'ACB est une évaluation et le RSI une valorisation.

2.5.1. Différence entre l'ACA et le retour sur investissement (RSI)

Le RSI est une mesure de performance utilisée pour évaluer l'efficacité d'un projet ou pour comparer l'efficacité de différents projets. Le RSI mesure le montant du rendement d'un projet par rapport à son coût. Pour calculer le RSI, le rendement (bénéfice net : bénéfice moins coût du projet) d'un projet est divisé par le coût du projet, le résultat étant exprimé en pourcentage :[78]

$$RSI = \frac{\text{Gain de l'investissement} - \text{Coût de l'investissement}}{\text{Coût de l'investissement}} \times 100$$

2.6. Analyse coût-conséquence (ACCc)

Selon la définition de l'ISPOR, une ACC compare l'intervention sanitaire d'intérêt à une ou plusieurs alternatives pertinentes, en énumérant les composantes du coût et les divers résultats de chaque intervention séparément. Ce type d'analyse économique n'indique pas l'importance relative des composantes énumérées et laisse au décideur le soin de se forger son opinion.

L'ACC est relativement difficile à réaliser car chaque résultat et ses coûts doivent être appréciés et évalués séparément. Il appartient aux décideurs de considérer les résultats qui les intéressent.

2.7. Analyse coût-efficacité (ACE)

Selon la définition de l'ISPOR, une ACE est une méthode systématique de comparaison de deux ou plusieurs programmes alternatifs en mesurant les coûts et les conséquences de chacun. L'ACE se distingue par le fait que les conséquences (résultats de santé) de tous les programmes à comparer doivent être mesurées dans les mêmes unités communes, c'est-à-dire des unités naturelles liées à l'objectif clinique des programmes (p. ex. jours sans symptômes gagnés, cas évités, patients améliorés, années de vie gagnées). S'il n'y a que deux programmes alternatifs, leur différence de coût (coût différentiel) est comparée à leur différence de résultats (effet différentiel) en divisant le premier par le second. Ce rapport est connu sous le

nom de rapport coût-efficacité différentiel. S'il y a plus de deux alternatives, les programmes sont comparés systématiquement par paires en utilisant leurs rapports coût-efficacité différentiel. Nombreux sont ceux qui pensent que les autres analyses pharmacoéconomiques complètes telles que l'ACB, l'ACU, l'ACM, l'ACC, etc. sont des sous-types de l'ACE. Techniquement, l'ACE se distingue des autres analyses par le dénominateur de l'efficacité (résultat) lors du calcul. L'ACE utilise des unités naturelles de résultats comme les années de vie gagnées, la période sans symptômes, la pression artérielle, etc. :

$$\text{Rapport coût efficacité} = \frac{(\text{CoûtA} - \text{CoûtB})}{(\text{EffetA} - \text{EffetB})}$$

Le résultat pourrait s'écrire comme suit : 35 000 dirhams par année de vie sauvée. L'interprétation de cet exemple est que pour chaque 35 000 dirham investis dans l'intervention A pour traiter la population indiquée, nous nous attendons à observer une unité de santé supplémentaire gagnée (année de vie dans cet exemple) par rapport au traitement de la population avec l'intervention B.

2.8. Analyse coût-utilité (ACU)

Dans la définition de l'ISPOR, une AUC est une méthodologie d'analyse économique qui compare deux ou plusieurs choix alternatifs concernant à la fois leurs coûts et leurs résultats, où les résultats sont mesurés en unités d'utilité ou de préférence. L'objectif de l'analyse est de comparer, à l'aide du rapport coût-efficacité, deux ou plusieurs choix alternatifs qui sont à la fois cliniquement significatifs et comparables à d'autres analyses économiques. L'ACU peut être considérée comme la méthodologie "de référence" pour évaluer le rapport coût-efficacité des choix de soins de santé.[72]

L'ACU est considérée comme un type d'ACE et est parfois appelée ACE. La seule différence technique est que l'ACU utilise l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) ou le quality-adjusted life year (QALY) comme dénominateur dans le calcul de rapport coût-efficacité. Comme il s'agit d'une unité universelle de résultat de santé, les QALYs ont été souvent utilisés. Le seuil de rentabilité est défini comme la " valeur maximale de l'argent par résultat de santé qu'une juridiction décide de payer pour l'adoption d'une technologie ou d'une

intervention"[79] . Le QALY, bien que courant, est également critiqué pour ses limites. Les QALYs gagnés en gériatrie ne sont pas les mêmes que les QALYs gagnés en pédiatrie, et il n'y a pas non plus de différence entre les QALYs gagnés par une mère de quatre jeunes enfants par rapport à une femme du même âge sans charges.

2.8.1. L'année de vie pondérée par la qualité (QALY)

Un QALY est une mesure universelle des résultats de santé applicable à tous les individus et à toutes les maladies, permettant ainsi des comparaisons entre les maladies et entre les programmes. Le QALY est une mesure des avantages pour la santé des interventions médicales, alors que les années de vie corrigées de l'incapacité sont une mesure de la charge des maladies. Le QALY mesure à la fois les bénéfices en termes de mortalité et de morbidité des interventions médicales. Le QALY est la somme du nombre d'années vécues après l'intervention avec une certaine qualité de vie (concernant l'utilité). Les utilités sont mesurées sur une échelle de zéro (représentant la mort) à un (représentant une santé parfaite). Certains états pathologiques sont considérés comme pires que la mort, une valeur d'utilité négative peut donc être envisagée. L'utilité est une expression quantitative de la préférence d'un individu pour un état de santé particulier, ou du caractère souhaitable de celui-ci, dans des conditions d'incertitude.

2.8.2. Échelles visuelles analogiques (EVA)

Dans les échelles visuelles analogiques, on demande aux patients de choisir un score pour leur état de santé actuel. Il s'agit de scores de préférence estimés par le patient pour différents états pathologiques. Dans l'échelle analogique visuelle de 0 (mort) à 100 (santé parfaite), si un patient obtient un score de 50, cela indique un score d'utilité de 0,5 :

2.8.3. Rapport coût-utilité

$$\text{Rapport coût utilité} = \frac{(\text{CoûtA} - \text{CoûtB})}{(\text{QALYA} - \text{QALYB})}$$

Une année vécue en pleine santé (1 utilité) correspond à 1 QALY. Une année vécue en demi-santé (0,5 utilité) correspond à 0,5 QALY. Une demi-année vécue en demi-santé (0,5 utilité) est de 0,25 QALY.

Le résultat d'une ACU pourrait s'écrire, par exemple, comme suit : 40 000 dirham par QALY gagnée. L'interprétation de cet exemple est que pour chaque 40 000 dirham investis dans l'intervention A pour traiter la population indiquée, nous nous attendons à observer 1 année parfaite de santé gagnée supplémentaire par rapport au traitement de la population indiquée avec l'intervention B. L'utilisation de seuils de paiement maximum par QALY gagnée est couramment utilisée le processus de prise de décision concernant l'accessibilité financière.

Partie Pratique

I. Introduction

L'incidence du cancer est continuellement en augmentation au niveau mondial [80, 81]. Chaque année environ 300 000 nouveaux cas de cancer pédiatrique sont diagnostiqués chez les enfants âgés de 0 à 19 ans [82-84]. Dans les pays développés possédant des systèmes de santé solides, les taux de survie sont meilleurs grâce à un dépistage précoce, accessible et des traitements de qualité. Les pays à faible et moyen revenu gèrent par contre difficilement ce fléau. Le taux de survie chez les enfants atteints de cancer dans ces pays varie autour de 20% et est quatre fois moins élevé que dans les pays à revenu élevé. Ceci a pour cause, qu'un grand nombre de patients atteints de cancer n'ont pas accès à un diagnostic et à un traitement de qualité en temps utile [85]. En effet, Le contexte des pays à faible et moyen revenu est caractérisé par des ressources de soins de santé limitées, en ce qui concerne les traitements chirurgicaux, de radiothérapie et médicamenteux. ceci conditionne les taux de mortalité [86]. La survie dans ces pays serait principalement dépendante des dépenses publiques annuelles de santé par habitant. Au Maroc, le taux de survie est estimé à 30%, ce qui reflète les efforts considérables déployés depuis 2010, notamment avec le plan national de prévention et de lutte contre le cancer (PNPLCC) [87, 88].

Le prix des médicaments anticancéreux ne cesse d'augmenter avec l'introduction de nouvelles molécules cette dernière décennie. De plus, les ruptures prolongées des anticancéreux en pratique de pharmacie d'oncologie ont des impacts cliniques et économiques non négligeables[89, 90]. Face à cela, la reconstitution des chimiothérapies en milieu hospitalier continue de générer des pertes conséquentes à cause des instabilités physico-chimiques de la plupart des médicaments anticancéreux associées au besoin de préparation aseptique. Cette situation engendre des dépenses énormes en santé publique et requiert des solutions de maîtrise des coûts. Différentes stratégies ont été adoptées au fil des années et ont concerné la centralisation des préparations, le regroupement des patients par protocole thérapeutique, la sélection appropriés des dosages des médicaments, l'utilisation du système clos et la préparation de dose standards arrondies [68, 91, 92].

Les SYSTÈME CLOS permettraient d'étendre le délai de conservation après ouverture et ont été recommandés pour la préparation des cytotoxiques [58]. Ainsi, diverses études ont évalué l'intérêt économique du SYSTÈME CLOS pour la préparation des cytotoxiques. Les contextes, les types de médicaments et de SYSTÈME CLOS ainsi que les méthodes adoptées pour le calcul des coûts étaient hétérogènes et les résultats peu comparables [93, 94]. La majorité des auteurs ont recommandé que des études dans divers contextes soient menées. Par ailleurs, les données disponibles dans ce sens sont rares dans les pays à faible et moyens revenus, spécialement en Afrique.

L'hôpital d'enfant de Rabat faisant partie des dix hôpitaux qui composent le centre hospitalier universitaire (CHU) Ibn Sina et bénéficiant du PNPLCC, a été le premier à introduire le SYSTÈME CLOS dans la préparation des anticancéreux au Maroc. Ce travail est divisé en deux études. La première étude avait pour objectif d'évaluer le coût économisé en réutilisant les reliquats de médicaments anticancéreux grâce à la centralisation des préparations de la chimiothérapie. La deuxième étude avait pour objectif d'évaluer le même coût économisé après introduction d'un SYSTÈME CLOS dans la préparation de la chimiothérapie.

II. Matériels et méthodes

Lieu de l'étude

Cette étude prospective, mono-centrique a été réalisée par la pharmacie de l'hôpital d'enfants de Rabat. Depuis Mars 2019, la pharmacie de l'hôpital a pris en charge la préparation de la chimiothérapie avec la mise en place de l'Unité Centralisée de Préparations dirigée par un pharmacien et la mise en place des procédures selon les bonnes pratiques de préparation et de dispensation.

Etude 1 :

La première étude a été menée sur une période de deux mois, Avril - Mai 2019. La préparation était faite avec des seringues d'injection conventionnelles munies d'aiguille en respectant un guide de stabilités physico-chimiques des anticancéreux prescrits, validées et associées aux procédures. Ce guide était conçu à partir des recommandations de la Société

Française de Pharmacie Oncologique – SFPO [95], du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CHNIM) de la base données stabilis[®] [81] et des données des fabricants figurant sur les résumés des caractéristiques des produits. Les quantités nécessaires de médicaments pour un lot de préparation étaient déployées. Les reliquats étaient réutilisés dans un intervalle de Six heures fixé par la pharmacopée américaine et reconnu au niveau international.

Etude 2 :

La deuxième étude a été menée aussi sur une période de deux mois, de juillet - Août 2019. La préparation était faite à l'aide d'un système clos de type Chemoclave[®] composé de Spike, connecteur spiros[®] et d'un set d'extension [96]. Une tubulure d'administration sécurisée complémentaire au système clos était fournie avec la chimiothérapie. Les restes des médicaments étaient réutilisés en considérant une extension de la stabilité microbiologique à sept jours tout en respectant la stabilité physico-chimique de chaque cytotoxique.

Analyse économique

Au cours de l'étude, le pharmacien procédait à l'analyse pharmaceutique des prescriptions avant la préparation et à la libération des lots de préparations. Les données suivantes ont été recueillies en milligramme (mg) pour tous les anticancéreux par prescription : la dose prescrite par le médecin, la quantité de médicaments déployée et la quantité de médicaments épargnée.

Le coût épargné était calculé à partir de la quantité de médicaments réutilisée et le prix public hospitalier de l'année 2019 de chaque produit (**tableau 1**).

Tableau I : les médicaments anticancéreux utilisés au cours de l'étude, leurs dosages, leur prix en Dhs/mg

PRODUIT	Dose en mg	Prix en Dirham	Prix en Dhs/mg
Asparaginase*	10000	3200	0,32
Bleomycine	15	229	15,26667
Carboplatine	150	454	3,026667
Carboplatine	450	1315	2,922222
Cisplatine B 1f	10	32,1	3,21
Cyclophosphamide B 1f	500	35,1	0,0702
Cytarabine B 1f	100	38	0,38
Cytarabine B 1f	1000	290	0,29
Dacarbazine	20	483	24,15
Daunorubine B 10f (772 Dhs)	20	77,2	3,86
Doxonorubicine B1 f	50	285	5,7
Etoposide B 10 capsule 425 Dhs	50	42,5	0,85
Ifosfamide	1000	272	0,272
Methotrexate B 10f 11 067 Dhs	5000	1106,7	0,2213
Vinblastine	10	45	4,5
Vincristine	1	82	82

* IU (International Unit)

* 1f (flacon)

III. Résultats

1. Etude1 :

Pendant la première étude, un total de 1446 préparations a été réalisé. La quantité totale de médicaments déployée était de 877 149 mg correspondant à **492868,025 Dirhams** pour les 1446 préparations (**tableau 2**). La quantité de médicaments économisée grâce au regroupement des préparations en système centralisé était de **65841.16 mg**. Cela représentait un coût bénéfice de **47877,36134 dirhams** (**tableau 3**). La quantité de médicaments économisée représentait en moyenne **7,5 %** de la quantité déployée (en mg).

Tableau II : La quantité de médicaments prescrite et la quantité déployée pendant la première étude.

PRODUITS	Prix en Dhs/mg	Nombre de préparation	Dose totale prescrite (mg)	Quantité déployée (mg)	Quantité déployé en Dhs
Asparaginase*	0,32	32	164980	250000	80000
Bleomycine	15,26667	4	59,4	90	1374,0003
Carboplatine	3,026667	64	10489	20400	61744,0068
Cisplatine	3,21	15	611	850	2728,5
Cyclophosphamide	0,0702	165	42547	54500	3825,9
Cytarabine	0,38	289	113729	117000	44460
Dacarbazine	24,15	17	3968	5000	120750
Daunorubicine	3,86	44	1524,7	1780	6870,8
Doxonorubicine	5,7	88	2339,1	3300	18810
Etoposide	0,85	182	20332	24800	21080

Ifosfamide	0,272	74	202218	219500	59704
Methotrexate	0,2213	191	174671,1	179475	39717,8175
Vinblastine	4,5	10	33,5	70	315
Vincristine	82	271	319,4	384	31488
Total		1446	737821,2	877149	492868,025

* IU (Unité Internationale)

Tableau III : La quantité de médicaments économisée, son pourcentage et le coût associé pendant la première étude.

PRODUIT	Quantité Réutilisé en mg	Prix en Dhs/mg	Quantité Réutilisée en Dirhams	Quantité Réutilisée en %
Asparaginase*	28800	0,32	9216	11,52
Bleomycine	0	15,26667	0	0
Carboplatine	8458	3,026667	25599,54949	41,46078431
Cisplatine B 1f	128	3,21	410,88	15,05882353
Cyclophosphamide B 1f	7753	0,0702	544,2606	14,22568807
Cytarabine B 1f	3007	0,38	1142,66	2,57008547
Dacarbazine	0	24,15	0	0
Daunorubine B 10f (772 Dhs)	77	3,86	297,22	4,325842697
Doxonorubicine B1 f	485,5	5,7	2767,35	14,712121

Etoposide B 10 capsule 425 Dhs	1950	0,85	1657,5	7,862903226
Ifosfamide	11480	0,272	3122,56	5,230068337
Methotrexate B 10f 11 067 Dhs	3662,5	0,2213	810,51125	2,040674189
Vinblastine	12,7	4,5	57,15	18,14285714
Vincristine	27,46	82	2251,72	7,151041667
Total	65841,16		47877,36134	7,5

* IU (Unité Internationale)

2. Etude 2 :

Pendant la deuxième étude, un total de **1948** préparations a été fait. La quantité totale de médicaments déployée était de **957 914 mg (tableau 4)**. La quantité totale de médicaments réutilisée était de **98 746.3 mg**. Cette quantité équivalait à un coût de **77 825,026 Dirhams**. Cette quantité correspondait en moyenne à **10,30 %** de la quantité de médicaments déployée (**tableau 5**). Le coût d'acquisition du système clos était de **168 035,70 Dirhams** et celui du système conventionnel (seringues et transfuseur sans système clos), de **64 919,81 Dirhams**. Le système clos générait donc un surcoût de **103 116,90 Dirhams**.

Tableau IV : La quantité de médicaments prescrite et la quantité déployée pendant la deuxième étude.

PRODUIT	Nombre de préparation	Dose totale prescrite (mg)	Prix en Dhs/mg	quantité déployée en mg	Quantité déployé en Dhs
Asparaginase*	19	113170	0,32	140000	44800
Bleomycine	8	48,7	15,26667	75	1145,0003
Carboplatine	86	16291	3,026667	27350	82779,342
Cisplatine B 1f	45	1955	3,21	2350	7543,5
Cyclophosphamide B 1f	229	70950	0,0702	100100	7027,02
Cytarabine B 1f	463	126648,5	0,38	136500	51870
Dacarbazine	20	3868	24,15	4400	106260
Daunorubine B 10f (772 Dhs)	65	1967,9	3,86	2320	8955,2
Doxonorubicine B1 f	122	3335,1	5,7	4400	25080
Etoposide B 10 capsule 425 Dhs	288	28931	0,85	34200	29070
Ifosfamide	124	292870	0,272	312000	84864
Methotrexate B 10f 11 067 Dhs	231	188750,2	0,2213	193800	42887,94
Vinblastine	6	20,1	4,5	50	225
Vincristine	242	294,6	82	369	30258
Total	1948	849100,1		957914	522765,003

* IU (Unité Internationale)

Tableau V : La quantité de médicaments déployée économisée et le coût associé pendant la deuxième étude.

Produit	Prix en Dhs/mg	Quantité Réutilisée en mg	Quantité déployé en Dhs	Quantité Réutilisée en % (mg)
Asparaginase*	0,32	22420	7174,4	16,014286
Bleomycine	15,26667	18,6	283,96006	24,8
Carboplatine	3,026667	10904	33002,777	39,868373
Cisplatine	3,21	312	1001,52	13,276596
Cyclophosphamide	0,0702	28397	1993,4694	28,368631
Cytarabine	0,38	9570,5	3636,79	7,0113553
Dacarbazine	24,15	372	8983,8	8,4545455
Daunorubicine	3,86	239	922,54	10,301724
Doxorubicine	5,7	959,2	5467,44	21,8
Etoposide	0,85	5179	4402,15	15,143275
Ifosfamide	0,272	18160	4939,52	5,8205128
Methotrexate	0,2213	2146	474,9098	1,1073271
Vinblastine	4,5	1,5	6,75	3
Vincristine	82	67,5	5535	18,292683
Total		98746,3	77825,026	10,3

* IU (Unité Internationale)

IV. Discussion

1. Etude1 :

À travers la première étude, nous avons estimé le bénéfice économique à **47877,36** Dirhams sur les deux mois et donc **287 262** Dirhams pour une année. Nos résultats montraient que la valorisation des reliquats des anticancéreux d'un patient à un autre et selon la stabilité du produit offrait une économie importante sur la quantité de médicaments déployée. La centralisation des préparations en UCPC permettrait donc de réduire le gaspillage sans impacter la dose prescrite du médicament et ainsi sans impacter la santé du patient.

Plusieurs études ont prouvé l'intérêt économique de la centralisation de la préparation des cytotoxiques. Les méthodologies et les matériels utilisés étaient hétérogènes, fonction des molécules considérées, de modalités de conservation des médicaments, de mode de reconstitution-dilution.

Hyeda et al [62] avaient estimé les pertes de médicaments en système décentralisé comparé à un système de préparation centralisée théorique. Cependant, il s'agissait d'un impact théorique qui ne reflète pas la réalité des pratiques en UCPC.

Le coût bénéfice en système centralisé, estimé par différents auteurs variait selon le prix des médicaments anticancéreux de chaque pays, mais la méthode de calcul de ce coût et de son pourcentage restait la même.

Une étude menée par Adade sur l'impact de la centralisation et étude des coûts dans l'unité centralisée de préparation des chimiothérapies d'un hôpital marocain estimait les économies avec un taux 5,1 % de la quantité de médicaments réutilisés. Les économies potentielles sur une année représentaient 13,9 % du budget des médicaments cytostatiques pour 2018 de l'hôpital, d'où l'importance de la centralisation en unité centralisée de préparations des chimiothérapies et du management pharmaceutique.[61]

Par exemple, Les chercheurs shkoza et al [97] avaient obtenu une économie totale de 1 477 828 dirhams (134 348 €) avec une analyse économique basée sur sept médicaments. Sanchez-Rubio et al [98] avaient estimé une économie possible de la préparations en unité centrale à 7,6 % de réduction de la quantité de médicaments nécessaire en préparant chaque dose individuellement et en jetant immédiatement le reste du flacon (système décentralisé).

Cependant, notre étude est de type prospectif observationnel et les produits ainsi que les protocoles thérapeutiques sur lesquels se basent les analyses économiques n'ont pas été les mêmes. Comme dans tout pays en voie de développement, le contexte de la préparation au Maroc est marqué par l'utilisation de moyens restreints et une reconstitution manuelle. La stabilité microbiologique souvent non maîtrisée génère encore beaucoup de pertes.

L'utilisation de système clos et la réattribution en fonction de la stabilité chimique de la molécule permet d'optimiser les gains en plus de protéger le manipulateur [58, 67]. La minimisation des pertes en médicaments anticancéreux passe aussi par la sélection de différents dosages appropriés par molécule [99], l'assistance informatique dans la gestion des restes de médicaments non consommés [100] et le regroupement des patients ayant des protocoles thérapeutiques similaires. Cela est possible grâce à une politique interne de minimisation des coûts [63, 64, 69, 101].

2. Forces et limites de la première étude

Cette étude avait trouvé un coût économisé de **47877,36134** Dirhams sur une année comme résultat de la centralisation des préparations et la gestion pharmaceutique. Cette économie couvrait les dépenses liées à l'intégration d'un pharmacien. Cependant, les bénéfices de la centralisation des préparations ne devraient pas se limiter à la gestion des reliquats, car ils incluent aussi la réduction de la consommation des antibiotiques en assurant des préparations stériles. De plus, la valorisation du travail du pharmacien intégré dans l'équipe ne peut pas se chiffrer uniquement sur la base de la gestion des reliquats. En effet, en UCPC, les tâches du pharmacien peuvent avoir aussi des intérêts cliniques, organisationnels, valorisables et touchant tout le circuit de la chimiothérapie : de l'approvisionnement, à l'administration et le suivi. [102, 103]

La première étude présentait quelques limites à considérer dans les interprétations. Nous n'avons pas considéré les coûts de fonctionnement engendrés par la centralisation des préparations en personnel et en installations. En plus, la durée courte de l'étude pourrait ne pas refléter la répartition réelle des patients pris en charge et des préparations effectués le long de l'année. Cependant, ces coûts pourraient être considérés comme inévitables même en système décentralisé et le nombre total de préparations était proche de la moyenne réalisée par notre UCPC.

3. Etude 2 :

La présente étude a trouvé un coût économisé de **77 825,02** Dirhams avec le système clos. En considérant le coût d'acquisition du système clos et l'économie de médicaments, la préparation centralisée restait un coût bénéfique. Ces résultats ont montré que l'utilisation du système clos pouvait permettre de réduire les pertes liées à l'instabilité microbiologique en prolongeant la durée de conservation après ouverture tout en restant le coût bénéfique en UCPC. Cependant le coût bénéfice lié à l'utilisation du système clos uniquement par rapport au mode conventionnel de préparation avec les seringues en considérant que la préparation centralisée est génératrice de gains antérieurs au système clos est à rechercher.

En prenant en compte la proportion de médicaments économisée, 10,3 % en milligramme, cette économie de coût en médicaments couvrait les surcoûts liés système clos pour la préparation et l'administration. Chan et al. avaient trouvé une proportion similaire de 10,5 % de médicaments économisés en Dollars (\$) qui ne compensait pas au contraire les coûts engendrés par l'utilisation de PhaSeal® en système clos. Les auteurs ont évoqué la large utilisation de médicaments génériques à bas prix en Malaisie comme probable cause de ce constat. En considérant que notre étude était réalisée avec des médicaments génériques, un coût d'acquisition élevé du système clos peut aussi en être la cause. En effet, le coût d'acquisition du système clos peut être très variable selon le lieu.[104]

D'autres études avaient montré qu'un coût bénéfice était faisable en prolongeant la durée d'utilisation des flacons ouverts. En comparaison aux résultats d'Edwards et al. basés sur des types d'anticancéreux similaires que dans notre étude, l'utilisation du PhaSeal® en système clos pouvait permettre de récupérer plus de reliquats, 29 % de la quantité de médicaments déployé [67]. Cependant, il faut remarquer que la quantité de médicaments déployée peut dépendre non seulement de facteurs spécifiques au patient influençant la dose prescrite, mais aussi des dosages de médicaments disponible.

D'autres stratégies de minimisation des pertes telles que la sélection des dosages optimaux des présentations, arrondissement des doses et ayant donné des résultats satisfaisants peuvent être associées à l'utilisation du système clos [64, 93, 105, 106].

4. Forces et limites de la deuxième étude

Cette étude a pour forces d'inclure le coût d'acquisition du système clos ainsi que le coût lié au système conventionnel dans l'analyse économique. Plusieurs facteurs cités pouvant influencer le calcul des coûts. Cependant, les proportions en quantité de médicaments économisés et perdus restent des solides paramètres de comparaison.

L'analyse économique n'a pas inclus les coûts indirects générés par le système clos, par exemple pour la gestion des déchets. Cependant, ces coûts peuvent être considérés comme inévitables même en absence du système clos (en système centralisé ou non). Par ailleurs, il s'agissait d'une population spécifique (enfants) et l'étude ne comprenait pas des anticorps monoclonaux rarement utilisés chez les patients cancéreux pédiatriques.

En outre, le coût bénéfique du système clos ne pourrait pas se limiter à l'économie issue la gestion des reliquats. En effet, le système clos permet de réduire la contamination des surfaces et l'exposition des professionnels de santé aux cytotoxiques.[107, 108]

A decorative teal frame with rounded corners and two teal ribbons on the left and right sides. The word "Conclusion" is centered inside the frame in a bold, italicized teal font.

Conclusion

Le cancer reste toujours un problème de santé publique et son incidence est en constance augmentation partout dans le monde. Au Maroc, il est la deuxième cause de décès après les maladies cardiovasculaires. Le Maroc, en collaboration avec L'OMS est le premier en Afrique du Nord à déployer un Plan national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) avec des objectifs du PNPCC pour assurer des soins de chimiothérapie de qualité à travers la mise en place d'unités centrales de préparations de chimiothérapies (UCPC). La chimiothérapie influence le coût total des soins, en plus de constituer, à côté de la chirurgie et la radiothérapie, le traitement le plus courant dans la prise en charge des patients cancéreux, malgré le prix élevé des anticancéreux augmente le coût global du cancer, mais aussi des dépenses publiques en soins de santé. Ceci n'est pas sans conséquences sur la prise en charge du patient et sur le budget alloué aux médicaments anticancéreux.

Au terme de ce travail, nous remarquons que grâce à la centralisation des préparations de cytotoxiques, elle a fait ses preuves et devrait être systématique dans tous les centres de traitement du cancer. En considérant toutes les économies réalisées par les différentes unités centralisées des préparations UCPC bénéficiaires du PNPCC, la centralisation des préparations sous le contrôle du pharmacien contribue grandement à la réduction du coût global du cancer. Cette pratique constituerait aussi le support de la pharmacie oncologique, en pleine expansion. L'utilisation du système clos associé à l'extension de la date limite d'utilisation pour la préparation des anticancéreux a permis de réaliser un coût bénéfice sans générer des dépenses supplémentaires en ressources publiques. Cependant, il est à rechercher si cette pratique resterait un coût -bénéfique en considérant le coût économisé généré par la centralisation des préparations avec des moyens conventionnel (seringues et aiguilles) séparément. Les bénéfices de la centralisation des préparations ne devraient pas se limiter à la gestion des reliquats, car ils incluent aussi la réduction de la consommation des antibiotiques en assurant des préparations stériles. De plus, la valorisation du travail du pharmacien intégré dans l'équipe ne peut pas se chiffrer uniquement sur la base de la gestion des reliquats. En effet, en UCPC, les tâches du pharmacien peuvent avoir aussi des intérêts cliniques, organisationnels, valorisables et touchant tout le circuit de la chimiothérapie. La première étude présentait quelques limites à considérer dans les interprétations. Nous n'avons pas considéré les coûts de fonctionnement engendrés par la centralisation des préparations en

personnel et en installations. En plus, la durée courte de l'étude pourrait ne pas refléter la répartition réelle des patients pris en charge et des préparations effectués le long de l'année. Cependant, ces coûts pourraient être considérés comme inévitables même en système décentralisé et le nombre total de préparations était proche de la moyenne réalisée par notre UCPC.

Une expérience qui nous a permis d'estimer le coût d'acquisition du système clos ainsi que le coût lié au système conventionnel dans l'analyse économique. Plusieurs facteurs cités pouvant influencer le calcul des coûts. Cependant, les proportions en quantité de médicaments économisés et perdus restent des paramètres déterminants de comparaison. Il est à noter que l'analyse économique n'incluait pas les coûts indirects générés par le système clos en terme de gestion pour des déchets, ... Cependant, ces coûts peuvent être considérés comme inévitables même en absence du système clos (en système centralisé ou non). Par ailleurs, il s'agissait d'une population spécifique âgée de 0 à 19 ans et l'étude ne comprenait pas des anticorps monoclonaux rarement utilisés chez les patients cancéreux pédiatriques



Résumés

Résumé

Titre : Evaluation des coûts de reconstitution des cytotoxiques et Stratégies de maîtrises des coûts en unité centralisée de préparation des chimiothérapies : cas de l'hôpital d'enfants de Rabat

Auteur : AHMAT HAMID BAHR

Encadrant : Pr MUSTAPHA BOUATIA

Mots clés : Coûts, Reconstitution, Management, Cytotoxiques, Pédiatrie

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique de deux périodes de deux mois chacun. Dans une première partie de ce travail, nous détaillerons le circuit de la chimiothérapie ainsi que les aspects théoriques des études pharmaco-économiques. Une deuxième partie pratique se consacrera à l'analyse coût-bénéfice de deux stratégies de maîtrise des coûts de la chimiothérapie à savoir : la préparation centralisée de la chimiothérapie et l'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos.

Le coût de médicaments épargnées en utilisant les moyens conventionnels (seringues et aiguille) sans système clos en première période était comparée celle issue de l'utilisation du système clos Chemoclave® en deuxième période. Le taux de minimisation des pertes en médicaments comparait la perte réelle de médicaments à la perte potentielle en étude.

La centralisation des préparations de cytotoxiques a fait ses preuves et devrait être systématique dans tous les centres de traitement du cancer. En considérant toutes les économies réalisées par les différentes UCPC bénéficiaires du PNPCC, la centralisation sous le contrôle du pharmacien contribue grandement à la réduction du coût global du cancer. Cette pratique constituerait aussi le support de la pharmacie oncologique, en pleine expansion. L'utilisation du système clos associé à l'extension de la durée de conservation après ouverture pour la préparation des cytotoxiques a permis de réaliser un coût bénéfice sans générer des dépenses supplémentaires en ressources publiques. Cependant, il est à rechercher si cette pratique resterait un coût bénéfique si l'on considérait le coût économisé généré par la centralisation des préparations avec des moyens conventionnel (seringues et aiguilles) séparément.

Abstract

Title: Evaluation of the costs of reconstitution of cytotoxics and strategies of cost control in centralized unit of preparation of chemotherapies: case of the children's hospital of Rabat

Author : AHMAT HAMID BAHR

Director of the thesis: Pr. MUSTAPHA BOUATIA

Keywords: Cost, Reconstitution, Management, Cytotoxics, Pediatrics

This was a prospective, single-center study of the two-month periods. In a first part of this work, we will detail the chemotherapy circuit as well as the theoretical aspects of pharmaco-economic studies. A second practical part will be devoted to the cost-benefit analysis of two strategies for controlling the costs of chemotherapy: centralized preparation of chemotherapy and the use of a closed system transfer device.

The cost of drugs saved by using conventional means (syringes and needle) without a closed system in the first period was compared to that of using the Chemoclave® closed system in the second period. The drug loss minimization rate compared the actual drug loss to the potential drug loss in the study.

Centralization of cytotoxic preparations has been proven and should be systematic in all cancer centers. Considering all the savings realized by the various NCCP beneficiary UCPCs, centralization under the control of the pharmacist contributes greatly to the reduction of the overall cost of cancer. This practice would also support the rapidly expanding oncology pharmacy. The use of the closed system associated with the extension of the shelf life after opening for the preparation of cytotoxics has made it possible to achieve a cost benefit without generating additional expenditure in public resources. However, it should be investigated whether this practice remains a beneficial cost if we consider the cost saved by centralizing the preparations with conventional means (syringes and needles) separately.

المخلص

العنوان: تقييم تكاليف إعادة تكوين المواد السامة للخلايا واستراتيجيات التحكم في التكلفة في الوحدة المركزية لتحضير العلاجات الكيميائية: حالة مستشفى الأطفال بالرباط

المؤلف: أحمد حامد بحر

مدير الرسالة: الأستاذ مصطفى بوعطية

الكلمات المفتاحية: التكلفة، إعادة التكوين، تمكن، السموم الخلوية، طب الأطفال

كانت هذه دراسة استطلاعية من مركز واحد لفترتين مدة كل منهما شهرين. في الجزء الأول من هذا العمل، سنشرح بالتفصيل دائرة العلاج الكيميائي بالإضافة إلى الجوانب النظرية للدراسات الاقتصادية الدوائية. سيخصص الجزء العملي الثاني لتحليل التكلفة والعائد لاستراتيجيتين للتحكم في تكاليف العلاج الكيميائي، وهما: التحضير المركزي للعلاج الكيميائي واستخدام جهاز النقل في نظام مغلق.

تمت مقارنة تكلفة الأدوية التي تم توفيرها باستخدام الوسائل التقليدية (الحقن والإبر) بدون نظام مغلق في الفترة الأولى بتلك الناتجة عن استخدام نظام Chemoclave® المغلق في الفترة الثانية. يقارن معدل تقليل فقد الدواء الخسارة الفعلية للأدوية بالخسارة المحتملة في الدراسة.

أثبتت مركزة المستحضرات السامة للخلايا جدواها ويجب أن تكون منتظمة في جميع مراكز علاج السرطان. بالنظر إلى جميع المدخرات التي حققها مختلف المستفيدين من UCPC من PNPCC، فإن المركزية تحت سيطرة الصيدلي تساهم بشكل كبير في تقليل التكلفة الإجمالية للسرطان. ستشكل هذه الممارسة أيضاً دعماً لصيدلة الأورام، في توسع كامل. سمح استخدام النظام المغلق جنباً إلى جنب مع إطالة العمر الافتراضي بعد الفتح لإعداد المواد السامة للخلايا بتحقيق فائدة التكلفة دون توليد نفقات إضافية من الموارد العامة. ومع ذلك، يبقى أن نرى ما إذا كانت هذه الممارسة ستظل تكلفة مفيدة إذا أخذنا في الاعتبار التكلفة الموفرة الناتجة عن مركزية المستحضرات بالوسائل التقليدية (الحقن والإبر) بشكل منفصل.



Bibliographie

- [1]. Diop, B.B.F., et al., DI-084 The difficulty and risk of prescription medicines in children: analysis of drugs listed in therapeutic booklet for paediatric hospital. 2017, British Medical Journal Publishing Group.
- [2]. Sarsi, E.M., et al., Développement d'un système manuel alternatif de traçabilité en cas de dysfonctionnement informatique et analyse de risque par la méthode AMDEC: cas d'une unité centrale de préparation des cytotoxiques. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2019. 38(2): p. 91-100.
- [3]. Executive, S., Guidance for the Safe Use of Cytotoxic Chemotherapy. HDL2005 (29), 2005.
- [4]. Bingham, J., H. Mathews, and A. Saunders, The Society of hospital pharmacists of Australia committee of specialty practice in drug information. *Australian Journal of Hospital Pharmacists*, 2002. 32(2): p. 115-18.
- [5]. El Orche, A., et al., Chemometric Analysis of UV-Visible Spectral Fingerprints for the Discrimination and Quantification of Clinical Anthracycline Drug Preparation Used in Oncology. *BioMed Research International*, 2021. 2021.
- [6]. Kohler, D.R., et al., ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2002. 59(17): p. 1648-1668.
- [7]. Schulmeister, L., Preventing chemotherapy errors. *The oncologist*, 2006. 11(5): p. 463-468.
- [8]. Adams, S., et al., Central venous access devices: Principles for nursing practice and education, summary and recommendations. Australia: Cancer Nurses Society of Australia, 2007.
- [9]. Agency, N.P.S., Risks of Incorrect Dosing of Oral Anti-Cancer Medicines (NPSA/2008/RRR001). 2008.

- [10]. Womer, R.B., et al., Multidisciplinary systems approach to chemotherapy safety: rebuilding processes and holding the gains. *Journal of clinical oncology*, 2002. 20(24): p. 4705-4712.
- [11]. Gandhi, T.K., et al., Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2005. 104(11): p. 2477-2483.
- [12]. Mosteller, R., Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine*, 1987. 317(17): p. 1098-1098.
- [13]. Gurney, H., Developing a new framework for dose calculation. 2006, American Society of Clinical Oncology.
- [14]. Dinning, C., et al., Chemotherapy error reduction: a multidisciplinary approach to create templated order sets. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 2005. 22(1): p. 20-30.
- [15]. Cohen, M., Hazard warning-vincristine overdose. *Hosp Pharm*, 1994. 29: p. 53.
- [16]. Roush, W., Dana-Farber death sends a warning to research hospitals. *Science*, 1995. 269(5222): p. 295-296.
- [17]. Taylor, J.A., et al., Oral outpatient chemotherapy medication errors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2006. 107(6): p. 1400-1406.
- [18]. Holquist, C. and J. Phillips, Fatal medication errors associated with Temodar. *Drug Topics*, 2003. 147(7): p. 42-42.
- [19]. Bingham, J., H. Mathews, and A. Saunders, The Society of hospital pharmacists of Australia committee of specialty practice in drug information. *Australian Journal of Hospital Pharmacists*, 2007. 37(2): p. 147-150.
- [20]. Weingart, S.N., et al., Patient-reported safety and quality of care in outpatient oncology. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*, 2007. 33(2): p. 83-94.

- [21]. Goldspiel, B.R., R. DeChristoforo, and C.E. Daniels, A continuous-improvement approach for reducing the number of chemotherapy-related medication errors. *American journal of health-system pharmacy*, 2000. 57(suppl_4): p. S4-S9.
- [22]. Leape, L. and D. Bates, Cullen Dj; Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T et al. Systems analysis of adverse drug events. *Jama*, 1995. 274: p. 35-43.
- [23]. Bennani, I., et al., Proposal of a simple and rapid method for the chemotherapy preparations analytical control by spectrophotometry UV-Vis method. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2020: p. 1078155220914721.
- [24]. Zaragoza, M.R., M.L. Ritchey, and A. Walter, Neurourologic consequences of accidental intrathecal vincristine: a case report. *Medical and pediatric oncology*, 1995. 24(1): p. 61-62.
- [25]. Dyer, C., Doctors suspended after injecting wrong drug into spine. 2001, British Medical Journal Publishing Group.
- [26]. Guillemette, A., et al., Impact and appreciation of two methods aiming at reducing hazardous drug environmental contamination: the centralization of the priming of IV tubing in the pharmacy and use of a closed-system transfer device. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2014. 20(6): p. 426-432.
- [27]. King, J., et al., A review of the evidence for occupational exposure risks to novel anticancer agents—a focus on monoclonal antibodies. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2016. 22(1): p. 121-134.
- [28]. Rudd, I. and G. Rushworth, Preparing mAbs: improving care and protecting staff. 2012.
- [29]. Wick, C., et al., Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2003. 60(22): p. 2314-2320.

- [30]. Favier, B., et al., The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2012. 18(1): p. 37-45.
- [31]. PhaSeal, D.
- [32]. Meade, E., Use of closed-system drug transfer devices in the handling and administration of MABs. *British Journal of Nursing*, 2015. 24(Sup16a): p. S21-S27.
- [33]. Zock, M.D., S. Soefje, and K. Rickabaugh, Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2011. 17(1): p. 49-54.
- [34]. ChemoClave, L.C.
- [35]. Clark, B.A. and P.J. Sessink, Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2013. 19(2): p. 99-104.
- [36]. clos, F.D.d.t.d.m.e.s.
- [37]. Easty, A., et al., Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Current Oncology*, 2015. 22(1): p. e27.
- [38]. Enterprises, P. and D.O. Network, *Safe Handling Of Hazardous Drugs: Reviewing Standards for Worker Protection*. 2012.
- [39]. Siderov, J., S. Kirsa, and R. McLauchlan, Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2010. 16(1): p. 19-25.
- [40]. Vyas, N., et al., Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2014. 20(4): p. 278-287.
- [41]. Kopp, B., R. Schierl, and D. Nowak, Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *International archives of occupational and environmental health*, 2013. 86(1): p. 47-55.

- [42]. Miyake, T., et al., Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. Springerplus, 2013. 2(1): p. 273-280.
- [43]. Harrison, B.R., B.G. Peters, and M.R. Bing, Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. American journal of health-system pharmacy, 2006. 63(18): p. 1736-1744.
- [44]. Power, L., Closed-system transfer devices for safe handling of injectable hazardous drugs. Pharmacy Practice News, 2013: p. 1-16.
- [45]. Falck, K., et al., Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs., 1979. 1: p. 1250-1251.
- [46]. Committee, I.S.o.O.P.P.S., ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 2007. 13: p. 1-81.
- [47]. Sessink, P., et al., Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. International archives of occupational and environmental health, 1992. 64(2): p. 105-112.
- [48]. Connor, T.H., et al., Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. American Journal of Health-System Pharmacy, 1999. 56(14): p. 1427-1432.
- [49]. Halsen, G. and I. Krämer, Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs-the case of monoclonal antibodies. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2011. 17(1): p. 68-80.
- [50]. Lozano, M. and I. Iglesias, Use of a closed-system drug transfer device (PhaSeal) and impact on preparation time. International journal of pharmaceutical compounding, 2012. 16(5): p. 431-433.

- [51]. Edwards, M.S., et al., Cost savings realized by use of the PhaSeal® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2013. 19(4): p. 338-347.
- [52]. Sessink, P.J., M.-A.E. Rolf, and N.S. Rydèn, Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system. *Hospital Pharmacy*, 1999. 34(11): p. 1311-1317.
- [53]. Simon, N., et al., Effectiveness of a closed-system transfer device in reducing surface contamination in a new antineoplastic drug-compounding unit: a prospective, controlled, parallel study. *PLoS One*, 2016. 11(7): p. e0159052.
- [54]. Alert, N., Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. NIOSH, Pub, 2004(2004-165).
- [55]. De Prijck, K., et al., Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Letters in applied microbiology*, 2008. 47(6): p. 543-548.
- [56]. Forrey, R.A., et al., Utility of the PhaSeal closed system drug transfer device. *American Journal of Pharmacy*, 2011. 3(1): p. 9-16.
- [57]. Spivey, S.M., Second look at utilization of a closed-system transfer device (PhaSeal). *American Journal of Pharmacy*, 2011. 3(6): p. 311-318.
- [58]. Rowe, E.C., et al., Economic and microbiologic evaluation of single-dose vial extension for hazardous drugs. *Journal of oncology practice*, 2012. 8(4): p. e45-e49.
- [59]. Gilbar, P.J., C.R. Chambers, and E.C. Gilbar, Opportunities to significantly reduce expenditure associated with cancer drugs. *Future Oncology*, 2017. 13(15): p. 1311-1322.
- [60]. Gilbar, P.J. and C.R. Chambers, How can we ensure value for money from expenditure on injectable cancer drugs? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2018. 24(6): p. 473-476.

- [61]. Adade, C.A., et al., Centralization impact and cost-saving study in a Moroccan hospital's centralized unit of chemotherapy preparation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2020. 26(7): p. 1630-1636.
- [62]. Hyeda, A. and E.S. Costa, A preliminary analysis of the reduction of chemotherapy waste in the treatment of cancer with centralization of drug preparation. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2015. 61(4): p. 368-74.
- [63]. Fasola, G., et al., Drug waste minimisation and cost-containment in Medical Oncology: two-year results of a feasibility study. *BMC Health Serv Res*, 2008. 8: p. 70.
- [64]. Fasola, G., et al., Drug waste minimization as an effective strategy of cost-containment in oncology. *BMC health services research*, 2014. 14: p. 57-57.
- [65]. Vandenbroucke, J. and H. Robays, Economic impact of the preparation scenario for cytotoxic drugs: an observational study. *EJHP PRACTICE*, 2008. 14(5): p. 37-42.
- [66]. Smith, R.S., A 2-year retrospective review of vial sharing options for the compounding of cytotoxics. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2015. 22(3): p. 161-164.
- [67]. Edwards, M.S., et al., Cost savings realized by use of the PhaSeal((R)) closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract*, 2013. 19(4): p. 338-47.
- [68]. Bach, P.B., et al., Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *Bmj*, 2016. 352: p. i788.
- [69]. Gilbar, P.J. and C.R. Chambers, How can we ensure value for money from expenditure on injectable cancer drugs? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2017. 24(6): p. 473-476.
- [70]. Goodman, C., National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR): HTA 101, 2017. 2018.

- [71]. Drummond, M., Pharmacoeconomics: friend or foe? *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. 65(suppl 3): p. iii44-iii47.
- [72]. Ehlers, L.H., Introduction to mini-HTA-a management and decision support tool for the hospital service. 2005.
- [73]. Greenberg, D., M.I.B.M. Ibrahim, and I. Boncz, What Are the Challenges in Conducting Cost-of-Illness Studies? *Value in health regional issues*, 2014. 4: p. 115-116.
- [74]. Akobundu, E., et al., Cost-of-illness studies. *Pharmacoeconomics*, 2006. 24(9): p. 869-890.
- [75]. Sullivan, S.D., et al., Budget impact analysis—principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in health*, 2014. 17(1): p. 5-14.
- [76]. McBrien, K.A. and B. Manns, Approach to economic evaluation in primary care: Review of a useful tool for primary care reform. *Canadian Family Physician*, 2013. 59(6): p. 619-627.
- [77]. Berger, M.L., et al., Health Care Cost, Quality, and Outcomes. *ISPOR Book of Terms*. 2003: Lawrenceville NJ.
- [78]. Whitley, E.M., R.M. Everhart, and R.A. Wright, Measuring return on investment of outreach by community health workers. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 2006. 17(1): p. 6-15.
- [79]. Nimdet, K., et al., A systematic review of studies eliciting willingness-to-pay per quality-adjusted life year: does it justify CE threshold? *PloS one*, 2015. 10(4): p. e0122760.
- [80]. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018. 68(6): p. 394-424.

- [81]. Wild, C.P., E. Weiderpass, and B.W. Stewart. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. 2020 12 April 2020]; Available from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>.
- [82]. Hubbard, A.K., et al., Trends in International Incidence of Pediatric Cancers in Children Under 5 Years of Age: 1988-2012. JNCI cancer spectrum, 2019. 3(1): p. pkz007-pkz007.
- [83]. Autier, P., Increasing incidence of cancer in children and competing risks. Lancet Oncol, 2018. 19(9): p. 1136-1137.
- [84]. Steliarova-Foucher, E., et al., International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol, 2017. 18(6): p. 719-731.
- [85]. World Health Organization. Cancer in Children. [cited 2019 12/9/2020]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
- [86]. Horton S and Gauvreau CL, Cancer in Low- and Middle-Income Countries: An Economic Overview. Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition, ed. J.P. Gelband H, Sankaranarayanan R, et al. Vol. 3. 2015, Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.
- [87]. Ribeiro, R.C., et al., Baseline status of paediatric oncology care in ten low-income or mid-income countries receiving My Child Matters support: a descriptive study. The Lancet. Oncology, 2008. 9(8): p. 721-729.
- [88]. Selmouni, F., et al., Tackling cancer burden in low-income and middle-income countries: Morocco as an exemplar. The Lancet Oncology, 2018. 19(2): p. e93-e101.
- [89]. Goldsack, J.C., et al., Impact of shortages of injectable oncology drugs on patient care. Am J Health Syst Pharm, 2014. 71(7): p. 571-8.
- [90]. Bauters, T., et al., Chemotherapy drug shortages in paediatric oncology: A 14-year single-centre experience in Belgium. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2015. 22(6): p. 766-770.

- [91]. Sánchez-rubio ferrández, J., et al., Reduction of cancer expenditures by diminishing drug wastage *Revista de la O.F.I.L.*, 2013. 23(4): p. 145–151.
- [92]. Suzuki, S., et al., Current status of drug vial optimization use to prevent waste associated with injectable anticancer agents. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2019. 25(1): p. 244-246.
- [93]. Gilbar, P.J., et al., How can the use of closed system transfer devices to facilitate sharing of drug vials be optimised to achieve maximum cost savings? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2018. 25(1): p. 205-209.
- [94]. Soubieux, A., et al., Review of economic data on closed system transfer drug for preparation and administration of hazardous drugs. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2020. 27(6): p. 361.
- [95]. Vigneron, J., et al., SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. *Ann Pharm Fr*, 2013. 71(6): p. 376-89.
- [96]. González-Haba Peña, E., et al., Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein. *Farm Hosp*, 2016. 40(n06): p. 496-503.
- [97]. Shkoza, A., et al., Therapeutic and economic benefits of a centralized unit for cytostatic drug processing. *Int J Pharm Sci Res* 2016. 7(3): p. 1039-42.
- [98]. Sanchez-Rubio, F.e.a., Reduction of cancer expenditures by diminishing drug wastage *Revista de la O.F.I.L.*, 2013. 23(4): p. 145–151.
- [99]. Sheffield, K.M., et al., Minimization of olaratumab drug waste using real-world data. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2017. 74(11): p. 832-842.
- [100]. Respaud, R., et al., Computer-assisted management of unconsumed drugs as a cost-containment strategy in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2014. 36(5): p. 892-895.
- [101]. Mordenti, P., et al., An Anticancer Drug Unit for the whole provincial oncologic network of Piacenza: improving safety and savings. *Med Oncol*, 2015. 32(2): p. 457.

- [102]. Suzuki, S., et al., Chemotherapy regimen checks performed by pharmacists contribute to safe administration of chemotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2015. 23(1): p. 18-25.
- [103]. Han, J.-M., et al., Clinical and economic impact of pharmacists' intervention in a large volume chemotherapy preparation unit. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2016. 38(5): p. 1124-1132.
- [104]. Soubieux, A., et al., Analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasique en établissement de santé. *The Canadian journal of hospital pharmacy*, 2020. 73(1): p. 27-36.
- [105]. Fahrenbruch, R., et al., Dose Rounding of Biologic and Cytotoxic Anticancer Agents: A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *Journal of Oncology Practice*, 2018. 14(3): p. e130-e136.
- [106]. Chillari, K.A., J. Southward, and N. Harrigan, Assessment of the potential impact of dose rounding parenteral chemotherapy agents on cost savings and drug waste minimization. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2017. 24(7): p. 507-510.
- [107]. Sessink, P.J.M., et al., Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2010. 17(1): p. 39-48.
- [108]. Miyake, T., et al., Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *SpringerPlus*, 2013. 2(1): p. 273-273.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 68

سنة : 2021

تقييم تكاليف إعادة تكوين المواد السامة للخلايا واستراتيجيات التحكم في التكلفة في الوحدة المركزية لتحضير العلاجات الكيميائية: حالة مستشفى الأطفال بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد أحمد حامد بحر

المزاد في 01 يناير 1990 بأبيشي (تشاد)

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التكلفة؛ إعادة التكوين؛ تمكن؛ السموم الخلوية؛ طب الأطفال

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد رشيد نجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية

مشرف

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا

عضو

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية