

**UNIVERSITE MOHAMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

ANNEE : 2016

THESE N° : 20

**COUT DE FONCTIONNEMENT D'UNE UNITE
CENTRALISEE DE RECONSTITUTION DES
CYTOTOXIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le.....

**PAR
Mlle DIARRA MAMAH ZEYNAB**

Née le 04 Mai 1991 à Abidjan (Côte d'Ivoire)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Coût-Préparation-Centralisation-Cytotoxiques-Chimiothérapies

MEMBRES DE JURY

M. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

M. S. AHID

Professeur Agrégé de Pharmacologie

Mme B. MEDDAH

Professeur Agrégée de Pharmacologie

Mme L. HESSISSEN

Professeur Agrégée de Pédiatrie

M. A. BENMOUSSA

Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <i>Doyen de la FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <i>Dir. du Centre National PV</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najja
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed

Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Dir. HMIMV*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA

Gastro-Entérologie

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie – *Doyen Abulcassis*

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

Pr. LAZRAK Khalid *

Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-ptisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**

Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Neurologie

Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

Pr. MAHASSINI Najat

Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pédiatrie

Pr. NASSIH Mohamed*

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
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. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 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. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira

Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*

Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
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 *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
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 *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
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. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*

Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houida
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



O Allah, merci d'être toujours à mes côtés, tu m'as donné une vie des plus dignes, belle, remplie d'amour, de joie. Je n'ai rien fait pour le mériter, c'est une grâce que tu as décidé de m'accorder et je t'en serai toujours reconnaissante. Tu vis en moi, tu auras toujours ta petite place au chaud dans mon cœur!

A ma famille,

Maman, ma douceur sucrée, ma complice de tous les '400 coups' et mon amie, celle vers qui je me tourne à chaque bobo et qui a toujours les mots pour me reconforter.

Papa (Dr Diarra 1^{er} du Nom comme j'aime si bien t'appeler pour te taquiner... rires), qui a su m'inculquer cette passion et cet amour pour la pharmacie. Merci pour cette éducation sévère et stricte. Elle a porté ces fruits et aujourd'hui je comprends pourquoi...

Je ne vous remercierai jamais assez pour toute l'énergie, tous les sacrifices et tout le soutien que vous m'avez apporté durant toute ma vie. Vous avez toujours été là et n'avez jamais rechigné à vous investir pour mon bien-être ; vous qui m'avez toujours encouragée... Sachez que

je vous aime d'un amour inconditionnel. Merci merci et merci encore.

J'espère faire aujourd'hui votre fierté.

Aicha, Sarah, mes chères sœurs, merci de m'avoir toujours encouragée à donner le meilleur de moi-même. Je vous adore tellement...

A mes amis,

En arrivant dans ce pays il y a quelques années, je ne pensais pas faire de si belles rencontres. Awa, Ami, Titi, Isa, Abir, Cédric ; à mes amis du Bénin, du Togo, du Mali, du Niger, de l'Ethiopie, du Burkina Faso, de la Guinée, de la Côte d'Ivoire et du Maroc ; merci d'être toujours là, de me soutenir et de surtout me garder toujours sur le droit chemin. Je m'attèlerai toujours à entretenir et chérir cette amitié qui me lie à vous.

Au royaume Chérifien, qui m'a accueillie pendant ces 8 années, merci pour cette enrichissante et belle expérience.

Voilà, à tous, sachez que ce travail est aussi le votre ! 'Cœur sur vous'.

Remerciements



A

NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,

*Professeur Yahia CHERRAH, professeur de Pharmacologie, Chef de
Département de Pharmacologie – Toxicologie*

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en président le jury de
notre thèse.*

*Vous bénéficiez d'une très grande expérience et avez vu défiler des
générations d'étudiants à qui vous avez inculqué bon nombre de
valeurs.*

*Vous demeurez un exemple d'humilité et de réussite. Nous espérons tous
être à la hauteur de vos enseignements.*

A

NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE,

Professeur Samir AHID, Professeur Agrégé de Pharmacologie

*Cher Professeur, ça a été un grand honneur et un immense plaisir
d'avoir effectué ce travail sous votre encadrement.*

*C'est avec tout le respect que je vous remercie pour votre accueil, votre
gentillesse, votre disponibilité, vos remarques et pour tous ces conseils
précieux que vous m'avez prodigué tout au long de cette thèse.*

*Votre rigueur et votre sérieux ont permis l'accomplissement de ce
travail. Puisse t-il être à la hauteur de vos attentes.*

Veillez trouver ici Maitre, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

*Le professeur Bouchra MEDDAH, Professeur Agrégé de
Pharmacologie*

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

*Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité votre amabilité tout
aussi bien durant la période de stage que là maintenant, en acceptant
de juger ce travail.*

Nous vous adressons notre profonde gratitude.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE,

Le Professeur Leila HESSISSEN, Professeur Agrégée de Pédiatrie

Vous nous faites un immense honneur en acceptant de juger ce travail.

Vos remarques et votre expérience nous seront d'un grand bénéfice.

Nous vous remercions pour ce privilège que vous nous faites.

*Veillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les plus
respectueux.*

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE,

*Le Professeur Adnane BENMOUSSA, Professeur Agrégé de Chimie
Thérapeutique*

*Nous vous remercions de l'honneur et du privilège que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.*

*Votre compétence nous sera d'un grand intérêt à travers les critiques
que vous apporterez à ce travail.*

*Permettez-nous, de vous témoigner toute notre gratitude et notre
respect.*

A Monsieur le Médecin-chef de l'Institut National d'Oncologie, Merci de m'avoir autorisée à effectuer ce stage. En nous ouvrant vos portes, vous avez permis la réalisation de ce travail.

Aux pharmaciens, préparateurs, au personnel administratif, aux infirmiers, à mes amies internes, aux résidents... à vous tous qui avez toujours répondu à mes nombreuses questions ; merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience.

Grâce à vous, j'ai vécu une expérience formidable et appris énormément, pas seulement dans le cadre de mon travail ; mais également sur les relations humaines et professionnelles.

LISTE DES ABREVIATIONS

- **5-fu** : 5-fluoro-uracile
- **AMO** : Assurance Maladie Obligatoire
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- **BPP** : Bonnes Pratiques de Préparations
- **CNOPS** : Caisse Nationale des organismes de Prévoyance Sociale
- **CNSS** : Caisse Nationale de Sécurité Sociale
- **HDJ** : Hôpital De Jour
- **ICC** : Indice de Contact cytotoxique
- **INO** : Institut National d'Oncologie
- **INRS** : Institut National de la Recherche Scientifique
- **MAD** : Dirham Marocain
- **OMS** : Organisation Mondiale de la santé
- **PA** : Principe Actif
- **PSM** : Poste de sécurité microbiologique
- **PSC** : Poste de Sécurité cytotoxique
- **RAMED** : Régime d'Assistance Médicale pour les Economiquement Démunis
- **RCC** : Radio-Chimio-concomitant
- **RTH** : Radiothérapie
- **SC** : surface corporelle
- **TTC** : Toutes Taxes Comprise
- **UCPC** : Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies
- **UPC** : Unité de Préparation Centralisée
- **ZAC** : Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste des différentes formules pour calculer la surface corporelle	6
Tableau II : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère	17
Tableau III : Lieux de contamination et personnes exposées	22
Tableau IV : Comparaison entre systèmes centralisé et décentralisé (Légat et al57)	27
Tableau V : Répartition des postes de dépenses (Légat et al5)	28
Tableau VI : Distribution des postes de dépenses (Chauvin et al57).....	29
Tableau VII : Variation du nombre de préparations selon les hôpitaux (Brixner et al58)	32
Tableau VIII : Postes de dépenses et coût de la préparation par hôpital (Brixner et al58)	33
Tableau IX : Les différents services de l'INO en 2014.....	40
Tableau X : Bilan des différents postes de dépenses de l'UPC.....	59
Tableau XI : Nombre de préparations journalières en Février 2015.....	65
Tableau XII : Répartition des préparations annuelles par service.....	67
Tableau XIII : Quantité de consommables utilisés en Février 2015.....	70
Tableau XIV : Répartition des coûts de fonctionnement de l'UPC	71
Tableau XV : Coût en fonction du type de préparation.....	73
Tableau XVI : Quelques exemples du coût en fonction du type de protocole.....	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des postes de dépenses dans le coût des forfaits.....	31
Figure 2 : Photos de la salle blanche de l'INO.....	49
Figure 3 : schéma de principe d'un Poste de Sécurité Cytotoxique.....	51
Figure 4 : Circuit des cytotoxiques dans l'UPC.....	55
Figure 5 : Histogramme de la répartition annuelle des préparations de l'UPC	68
Figure 6 : Proportion des préparations en pourcentage et par service	69
Figure 7 : Répartition des dépenses en pourcentage en fonction du poste de dépense	72
Figure 8 : Proportion en pourcentage des différents types de protocoles	75



SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des tableaux

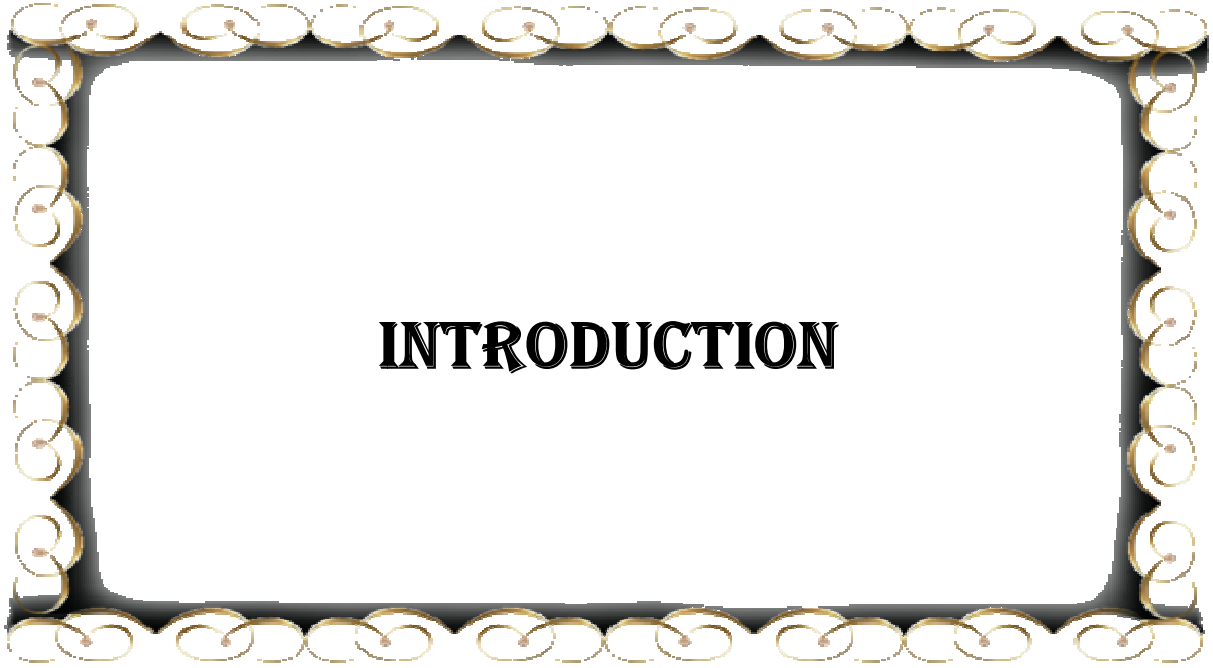
Liste des figures

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : DEFINITIONS	4
I. LA MALADIE DU CANCER.....	4
II. LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX	5
1. LA CHIMIOOTHERAPIE.....	5
1.1 Les anti-métabolites	7
1.2 Les médicaments agissant sur l'ADN préformé	7
1.3 Les anti-fusoriaux mitotiques.....	8
2. LA RADIOOTHERAPIE.....	8
3. LA CHIRURGIE	9
4. L'HORMONOTHERAPIE	10
5. LES THERAPIES CIBLEES	10
III. LES TYPES DE COÛTS	11
1. LES COUTS DIRECTS	13
2. LES COUTS INDIRECTS	13
3. LES COUTS INTANGIBLES	14
IV. L'UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION DES CHIMIOOTHERAPIES	14
1. LA DEFINITION DE LA ZAC SELON LES BPP	15
2. LA HOTTE A FLUX LAMINAIRE VERTICAL	18
3. L'ISOLATEUR :	18

CHAPITRE 2 : LA CENTRALISATION DE LA PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	20
I. LE CONTEXTE HISTORIQUE.....	20
II. LES RISQUES LIES A LA MANIPULATION DES CYTOTOXIQUES.....	21
1. LES RISQUES DE CONTAMINATION.....	21
2. LES DIFFERENTES VOIES DE CONTAMINATION	22
3. LES EFFETS SUR LE PERSONNEL EXPOSE	23
1.1 La toxicité aigüe.....	23
1.2 La toxicité retardée.....	24
III. LES CONSEQUENCES DE LA CENTRALISATION.....	24
IV. LES ASPECTS ECONOMIQUES	26
1. L'ETUDE DE LEGAT ET AL.....	26
2. ETUDE DE CHAUVIN ET AL	27
3. ETUDE DE BIXNER ET AL.....	30
CHAPITRE 3 : LES ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	34
I. LES NORMES.....	34
1. LA NORME ISO 14644-1.....	34
2. LA NORME ISO 9001:2008.....	34
3. LA NORME ICH Q10.....	35
II. LE CONTRAT DE BON USAGE DES MEDICAMENTS.....	36
III. LA SOCIETE FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE (SFPO).....	36
CHAPITRE 4 : LE COÛT DE FONCTIONNEMENT DE L'UCPC DE L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE (INO).....	38

I.	ORGANISATION GENERALE DE L'INO.....	38
1.	LES DIFFERENTS SERVICES	39
2.	LES PREPARATIONS ANTICANCEREUSES A L'INO	40
II.	LE PROCESS QUALITE : LES « 5M »	41
1.	LA MAIN D'ŒUVRE	41
2.	LE MATERIEL	42
1.1	L'habillement du personnel.....	42
1.2	Le matériel de préparation	43
1.3	Autres matériels :	44
3.	LA MATIERE PREMIERE	44
4.	LE MILIEU	45
1.1	la zone de validation des ordonnances.....	45
1.2	La zone de stockage	45
1.3	La zone d'étiquetage	45
1.4	La ZAC.....	45
5.	LA METHODE	50
III.	LE CIRCUIT DES CYTOTOXIQUES DANS L'UPC: DE LA PREPARATION A LA LIVRAISON	51
1.	L'ETAPE DE VALIDATION.....	51
2.	L'ETAPE DE DOTATION.....	51
3.	L'ETAPE D'ETIQUETAGE.....	51
4.	LA PREPARATION PROPREMENT DITE	52
5.	L'EMBALLAGE ET LA LIVRAISON.....	52
IV.	LES OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	54
	MATERIELS ET METHODES	55
I.	LE TYPE D'ETUDE	56

II. LES DIFFERENTS POSTES DE DEPENSES	56
III. LA METHODE DE COLLECTE ET D'ANALYSE DES DONNEES	58
RESULTATS	62
DISCUSSION	73
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	77
ANNEXES	79
RESUMES	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	85



Au Maroc, on dénombre un peu plus de 30.000 nouveaux cas¹ de cancers par an. Un des traitements consiste à la chimiothérapie qui se fait en utilisant des cytotoxiques, agents qui inhibent la mitose des cellules². Avant les années 90, leur préparation se faisait majoritairement dans des unités de soins. De nos jours, la découverte de nouvelles molécules et le développement des moyens de diagnostic ont permis une amélioration de la prise en charge du cancer. Dès lors, il a fallu s'adapter au contexte actuel.

Ainsi, les cytotoxiques étant des agents à risques, sensibles et coûteux, leur préparation nécessite une rationalisation des ressources qui se traduit par la mise en place d'Unités Centralisées de Préparation des Chimiothérapies (UCPC) au sein même des hôpitaux. Ce changement répond à une meilleure maîtrise des notions de sécurité³ pour le manipulateur, de qualité⁴ pour le patient, et d'économie^{5,6} durant tout le processus de reconstitution.

La reconstitution d'un cytotoxique qui est une préparation magistrale est soumise à de nombreuses exigences. Elle se fait conformément aux Bonnes Pratiques de Préparations⁷ (BPP) et sous la responsabilité directe d'un pharmacien. Elle fait également appel à un personnel qualifié et suffisant, à des locaux appropriés pour éviter toute contamination, on parle de Zone à Atmosphère Contrôlée⁷ (ZAC), avec toute la batterie d'installations et équipements nécessaires.

Au Maroc, la mise en place des Unités de Préparations de centralisées (UPC) est récente dans les différents centres d'oncologie. Ces installations ont nécessité un budget important et également en termes de fonctionnement et de maintenance. Il faut également souligner qu'aucune étude publiée au Maroc ne s'est intéressée aux dépenses liées à la préparation. Sachant que la facturation pour la prestation médicale hors principe actif (PA) se base sur un montant

forfaitaire qui diffère selon le type de cancer, le service d'hospitalisation, la couverture médicale dont bénéficie le patient ; et qu'il ne tient pas compte des frais de préparation de chimiothérapies, il nous a ainsi paru nécessaire d'estimer le coût de revient des dites préparations au sein de l'UPCP en cas d'une éventuelle réévaluation de ces différents forfaits au niveau de l'hôpital.

Notre travail se limitera uniquement aux reconstitutions injectables d'anticancéreux et leurs adjuvants qui ont lieu au niveau de l'unité. Tous les autres types d'administration ne seront pas traités dans ce sujet.

CHAPITRE 1 : DEFINITIONS

I. LA MALADIE DU CANCER

Le cancer⁸ est une pathologie qui se caractérise par une prolifération cellulaire anormale, anarchique, incontrôlée et incessante au sein d'un tissu de l'organisme, ceci étant dû à un clone ; cellule initiatrice ayant la propriété de se diviser indéfiniment. Cette tumeur maligne s'explique par une mutation au niveau des proto-oncogènes (régulateurs positifs de la prolifération), des gènes suppresseurs de tumeur (régulateurs négatifs), et des gènes de réparation de l'ADN. Ces anomalies auront pour conséquence l'inactivation de ces différents gènes.

Cette prolifération anarchique s'oppose à la prolifération contrôlée propre aux tissus normaux et qui n'a lieu que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaie ou agression, et pour remplacer les cellules mortes par vieillissement ou apoptose. Au cours de l'évolution de la maladie, les cellules de la tumeur primitive, formées à l'intérieur d'un organe, peuvent migrer vers les autres tissus à travers les voies sanguine ou lymphatique, on parle alors de métastases qui sont à l'origine de cancers généralisés.

Selon l'OMS⁹, le cancer était à l'origine de 8,2 millions de décès dans le monde en 2012. Le terme cancer recouvre un vaste ensemble de maladies, cataloguées selon les cellules et les tissus à partir desquels ils se forment. Ainsi on distingue les cancers du poumon, du sein, colorectaux, les leucémies, les myélomes, lymphomes....

Plusieurs facteurs peuvent induire des mutations ou des expressions inappropriées de certains gènes ; on parle ici de facteurs exogènes. Ils sont à l'origine de nombreux cancers et pourraient être classés en 3 principaux groupes :

- **Les cancérogènes physiques**, comme les rayonnements ultraviolets et les radiations ionisantes pouvant entraîner des cancers de peau.
- **Les cancérogènes chimiques**, comme l'amiante, les composants de la fumée du tabac (responsable du cancer broncho-pulmonaire)¹⁰, l'aflatoxine (contaminant des denrées alimentaires) ou l'arsenic (polluant de l'eau de boisson).
- **Les cancérogènes biologiques**, c'est le cas des infections dues à certains virus (Epstein-Barr Virus et lymphome de burkitt¹¹, papillomavirus et col de l'utérus^{12, 13}), bactéries ou parasites.

On assiste également à des prédispositions familiales pour certains types de cancer tels que ceux du colon et du sein¹⁴. On parle alors ici, de facteurs endogènes.

II. LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Il peut être curatif ou palliatif. Il existe plusieurs approches concernant la prise en charge du cancer. Elles peuvent être utilisées seules ou en association² suivant le type de cancer ou encore son degré d'évolution.

1. LA CHIMIOThERAPIE

Ne s'adressant qu'au néoplasme malin, elle consiste en l'administration de cytotoxiques. Ce sont des agents chimiques ou biologiques qui visent à détruire les cellules cancéreuses à divers stades de leur mitose, donc à inhiber leur prolifération. De par leur toxicité élevée, ces substances agissent aussi sur les organes ou tissus sains qui connaissent une division cellulaire importante tels que la moelle épinière ou les follicules pileux.

Etabli selon un protocole prescrit par le médecin, le traitement ici est individuel (c'est donc une préparation magistrale). La posologie se base soit sur le principe du « dose-banding¹⁵ » qui est un système de calcul et de standardisation de la dose de médicament à administrer, soit par rapport à la surface corporelle SC. Il existe plusieurs méthodes de calcul de la surface corporelle décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau I : Liste des différentes formules pour calculer la surface corporelle

Auteurs	Formules
Dubois et Dubois¹⁶	$SC (m^2)=0.007184 \times \text{taille}(m)^{0.725} \times \text{poids}(kg)^{0.425}$
Boyd¹⁷	$SC (m^2)=0.0003207 \times \text{taille (cm)}^{0.3} \times \text{poids}(g)^{(0.7285-(0.0188 \times \log(\text{poids}))}$
Mosteller¹⁸	$SC (m^2)= [(\text{taille}(cm) \times \text{poids}(kg)]/3600)^{1/2}$
Gehan et George¹⁹	$SC (m^2)=0.0235 \times \text{taille (cm)}^{0.42246} \times \text{poids}(kg)^{0.51456}$
Haycock²⁰	$SC (m^2)=0.024265 \times \text{taille (cm)}^{0.3964} \times \text{poids}(kg)^{0.5378}$

Le calcul tient compte de la taille et du poids du patient chez l'adulte, et on remarque qu'aucune formule ne donne le même résultat ; contrairement à chez l'enfant où on utilise juste le poids.

Pour les enfants de moins de 40kg, la formule pédiatrique simplifiée est :

$$SC (m^2) = [4 \times \text{poids}(kg) + 7] / [\text{poids}(kg) + 90].$$

Plusieurs autres critères entrent également en compte pour le choix du médicament. Ce sont entre autres l'âge du patient, ses maladies antérieures, son état général, son degré de tolérance aux cures... qui peuvent constituer des contre-indications à certains produits.

Le traitement peut se faire par voie générale : il a essentiellement lieu en milieu hospitalier et se fait par des cures d'un ou plusieurs jours, à intervalles réguliers ou soit en continu durant de longues périodes. L'administration peut également se faire par voie locorégionale : le médicament est injecté dans les vaisseaux qui irriguent la tumeur ; cela permet d'atteindre de fortes concentrations locales sans que le produit ne dissémine dans l'organisme.

Les cytotoxiques utilisés sont soit d'origine naturelle soit synthétique. Leur mécanisme d'action sert de base à leur classification²¹.

1.1 Les anti-métabolites

Ils interfèrent avec la biosynthèse d'acides nucléiques et des protéines.

Les anti-foliques : inhibent de façon compétitive la synthèse d'acides nucléiques. Exemple : le methotrexate

Les anti-pyrimidiques : analogues structuraux de la cytosine, l'uracile ou la thymine. Exemple : le 5-fluorouracile

Les anti-puriques : analogues structuraux de la guanine ou de l'adénosine. Exemple : le 6-mercaptopurine

1.2 Les médicaments agissant sur l'ADN préformé

Les agents alkylants : forment des ponts intra et inter brins => mort de la cellule en division. Exemple : le cyclophosphamide (moutarde à l'azote) ; la cisplatine (dérivé du platine).

Les agents intercalants : s'intercalent entre deux paires de bases de deux brins complémentaires d'ADN et interagissent avec topo-isomérases I et II=> inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN. Exemple : la doxorubicine (anthracycline)

Les agents scindants : provoquent des cassures de l'ADN. Exemple : la bléomycine

1.3 Les anti-fusoriaux mitotiques

Les alcaloïdes de la pervenche : inhibent la polymérisation des dimères de tubuline en métaphase. Exemple : la vincristine

Les taxanes ou dérivés de l'if : inhibent la séparation des chromosomes lors de l'anaphase. Exemple : le docétaxel

Les épido-phyllotoxines : empêchent les cellules de rentrer en prophase de la mitose en bloquant les topo-isomérases. Exemple : l'étoposide

2. LA RADIOTHERAPIE

Il s'agit ici d'un traitement locorégional qui utilise les radiations ionisantes² pour altérer les structures chromosomiques responsables de la division cellulaire. En effet, elle a pour but de délivrer une dose de radiation suffisante pour traiter la tumeur tout en épargnant les organes voisins, mais il arrive que les cellules saines aux alentours de la tumeur soient attaquées. Pour y remédier la dose (exprimée en Gray) est fractionnée en petites doses pour permettre la restauration des cellules saines.

On distingue trois principales techniques de radiothérapie. Le choix dépend du type et la localisation de la tumeur.

- **La radiothérapie externe**

Ici la source de rayonnement est à l'extérieur du patient. Elle est dirigée de manière transcutanée, directement sur la tumeur. On utilise soit une source radioactive γ de Cobalt 60, soit des accélérateurs linéaires d'électrons produisant des faisceaux de rayons X de haute énergie et des faisceaux d'électrons.

- **La radiothérapie interne**

Encore appelée brachythérapie ou curiethérapie, la source radioactive scellée est ici placée temporairement ou définitivement²² à l'intérieur ou à proximité de la zone à traiter²³. Elle utilise des rayons γ et β . Son avantage principal est la précision car elle limite l'exposition aux radiations des tissus sains à proximité de la source de rayonnement. Elle peut nécessiter généralement une hospitalisation de 2 à 6 jours.

- **La radiothérapie métabolique**

Elle relève du domaine de la médecine nucléaire. Ici la source radioactive non scellée, sous forme liquide ou de gélule est injectée ou administrée par voie orale et va se fixer préférentiellement sur les cellules cibles. Elle repose sur l'administration d'un radio-pharmaceutique marqué par un radioélément émetteur de rayonnement β .

3. LA CHIRURGIE

Il s'agit d'un acte traumatique² qui a pour but de retirer la masse tumorale et ses extensions (métastases), ainsi que les tissus sains qui sont autour (marge chirurgicale), les ganglions et même des vaisseaux lymphatiques voisins pour être sûr de ne laisser aucune cellule cancéreuse.

4. L'HORMONOTHERAPIE

Elle ne concerne que les cancers hormono-dépendants, c'est-à-dire les cellules cancéreuses possédant des récepteurs sensibles aux hormones. Elle a pour but de bloquer le signal de prolifération donné par les hormones aux cellules cancéreuses³. Deux types de traitement sont utilisés :

- **Le traitement non médicamenteux**

Il a pour but de stopper définitivement le message hormonal par ablation (chirurgie) ou par irradiation (radiothérapie) des gonades.

- **Le traitement médicamenteux**

Il est administré par voie orale, en injection intramusculaire ou sous-cutanée.

Les anti-aromatases : bloquent la conversion des androgènes en œstrogènes au niveau des surrénales.

Les analogues de la LH-RH : inhibent la production d'œstrogènes et d'androgènes.

Les anti-œstrogènes ou anti-androgènes : se fixent compétitivement aux récepteurs et empêchent la transmission du message de division cellulaire.

Les hormones naturelles : inhibent la prolifération tumorale. Exemple : progestérones à fortes doses dans le cancer du sein ou de l'utérus ; œstrogènes dans le cancer de la prostate.

5. LES THERAPIES CIBLEES

Elles constituent une classe révolutionnaire en oncologie. C'est une approche moléculaire qui « cible » spécifiquement l'oncogénèse en bloquant la transmission d'un signal de la division cellulaire²⁴. Ce type de traitement permet

d'obtenir une meilleure efficacité tout en réduisant le risque d'effets secondaires.

Les cibles privilégiées sont :

-les récepteurs à activité tyrosine kinase ou famille HER (*human epidermal growth factor receptor*) situés à la surface des cellules. Ils interviennent dans la division cellulaire et l'inhibition de l'apoptose.

-la famille du VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) qui régissent l'angiogénèse (formation des vaisseaux) à proximité de la tumeur dans les cancers métastatiques. Bloquer ces récepteurs permet d'inhiber la croissance de ces nouveaux vaisseaux et de limiter donc la croissance tumorale.

Selon la nature de la molécule utilisée, on distingue :

- **les anti-corps monoclonaux** qui interagissent avec la partie extracellulaire du récepteur en empêchant la fixation de la molécule qui est à l'origine de la croissance cellulaire ;
- **Les inhibiteurs de la Tyrosine kinase et apparentés** qui sont de petites molécules qui pénètrent dans la cellule où elles inhibent les voies de la signalisation.

III. LES TYPES DE COÛTS

Le coût représente l'évaluation monétaire des ressources utilisées pour une intervention thérapeutique.

On peut en identifier trois types²⁵ : les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles. A ces coûts, on distingue parallèlement les notions de coûts fixes et de coûts variables.

➤ **LES COÛTS FIXES**

Les couts fixes sont les coûts indépendants du niveau d'activité ou des quantités produites, dont l'hôpital doit s'acquitter pour son bon fonctionnement. Ex : les salaires ; l'investissement en capital (en bâtiments et équipements médicaux), amorti sur un temps donné ; les frais de maintenance des appareils....

➤ **LES COÛTS VARIABLES**

Encore appelé coût proportionnel, il est fonction de l'activité. Il varie avec la quantité produite. Exemple : les médicaments, les dispositifs médicaux...

1. LES COÛTS DIRECTS

Les coûts directs²⁶ correspondent à la valeur des ressources directement consommées pour l'action ou le programme analysé, c'est-à-dire, la réalité des dépenses qui sont effectuées pour le traitement et la prise en charge d'une pathologie²⁷. On distingue deux catégories de coûts directs : les coûts directs médicaux et les coûts directs non médicaux.

- **Les coûts directs médicaux**

Ils sont liés à l'utilisation des ressources du système de soins. Ils englobent les frais en médicament, en dispositifs médicaux, ceux relatifs à l'hospitalisation ou encore aux transports médicalisés²⁷.

- **Les coûts directs non médicaux**

Ce sont les coûts²⁷ souvent à la charge du patient et sa famille et ne sont pas généralement remboursés. Ils représentent les dépenses en hébergement, en équipements pour un traitement à domicile...

2. LES COÛTS INDIRECTS

N'étant pas affectables directement à l'intervention thérapeutique, il s'agit ici des coûts associés à la productivité et aux potentialités perdues par le patient et son entourage à cause de l'intervention. Ce sont entre autres les coûts qu'engendreraient une absence sur le lieu de travail, un surcoût en matériel et personnel²⁷ ...

3. LES COÛTS INTANGIBLES

Ils correspondent aux coûts humains et psychologiques des maladies²⁵. On pourrait citer comme exemple l'incapacité de réaliser certaines tâches, le stress, la douleur, et plus généralement, toutes les altérations du bien être et de la qualité de vie qu'un patient peut connaître du fait d'un problème de santé. Leur valorisation monétaire est très difficile car ils ne sont pas quantitatifs mais plutôt qualitatifs et subjectifs. Néanmoins, il existe des échelles de mesures de telles que l'indice de Karnofski²⁸ ou encore le « Sickness Impact Profile²⁹ » (SIP).

IV. L'UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES

Localisée dans une pharmacie à usage intérieur (PUI), c'est une enceinte qui permet de préparer sous l'autorité d'un pharmacien, l'intégralité des chimiothérapies des patients d'un établissement hospitalier. La préparation se fait dans une ZAC (zone à atmosphère contrôlée) qui répond à des normes de stérilité particulières en vue de délivrer un traitement de qualité⁴ au patient et tout en protégeant le personnel³ et l'environnement (de la contamination par les agents chimiques).

La mise en place d'une UCPC passe par le calcul de l'**indice de contact cytotoxique**³⁰ (ICC).

C'est une quantification subjective du risque dû à la manipulation des cytotoxiques. Il est calculé de la façon suivante :

$$\text{I.C.C} = (\text{nR} + \text{nA}) / \text{nH}$$

-nR : nombre de reconstitutions réalisées par la même personne pendant une période déterminée.

-nA : nombre d'administrations réalisées par la même personne sur la même période.

-nH : nombre d'heures de travail de la même personne durant la période déterminée. Si :

ICC < 1 => **Niveau I** : préparation et administration **occasionnelles**.

1 < ICC < 3 => **Niveau II** : préparation et administration **modérées**.

ICC > 3 => **Niveau III** : préparation et administration **intensives**.

Notons que le risque est supérieur (x4) lors de la préparation par rapport à l'administration.

Aux niveaux II et III, la centralisation de la reconstitution s'impose comme la solution la plus réaliste.

Remarque : Cet indice ne tient pas compte du degré de risque qui diffère suivant la nature du produit utilisé et de la toxicité cumulative. Il évalue juste la fréquence de contact.

1. LA DEFINITION DE LA ZAC SELON LES BPP

• Les Bonnes Pratiques de Préparations : BPP

C'est un ouvrage de référence⁷, publié par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament : ANSM) et destiné aux pharmaciens d'officine et ceux exerçant dans les PUI. Ces bonnes pratiques guident la réalisation des préparations pharmaceutiques, dans le but de garantir la qualité de celles-ci.

Ce guide parle notamment de la manipulation des substances dangereuses, des locaux qui y sont adaptés ainsi que de la protection du personnel et de l'environnement...

Les établissements de santé français doivent également se référer aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière³¹ (BPPH) initialement publiées à l'initiative de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins en 2001 et révisées en 2012.

- **Les Zones à atmosphère Contrôlée**

Les ZAC sont constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées. Elles sont classées selon leur niveau de contamination et réservées à la réalisation des préparations stériles.

Ainsi, chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des matières premières et des préparations terminées. Elles possèdent deux niveaux de propreté de l'air : « en activité » et au « repos ».

On entend par « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.

On distingue 4 classes de ZAC.

Le tableau II donne les caractéristiques particulières de ces différentes zones « au repos » et « en activité ».

**Tableau II : Caractéristiques particulières des différentes zones
d'atmosphère.**

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé par m ³ , de taille supérieure ou égale à,			
	0,5 µm	5µm	0,5µm	5µm
A	3 520	20	3520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules au repos, correspondent approximativement aux classifications de l'ISO : classes A : ISO 4.8 ; B : ISO5 ; Classe C : ISO 7 (au repos) et ISO 8 (en activité) ; classe D : ISO 8.

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « au repos » sont à respecter en l'absence de personnel, à l'arrêt de la fabrication après un temps d'épuration dépendant des caractéristiques de l'installation.

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « en activité », pour la classe A, sont maintenues dans l'environnement immédiat de la préparation et/ou de son récipient lorsque ceux-ci sont en contact direct avec l'environnement (système ouvert).

La ZAC est munie soit d'isolateurs, soit de hottes à flux laminaire.

2. LA HOTTE A FLUX LAMINAIRE VERTICAL

C'est une enceinte ventilée qui n'a pas de barrière physique avec le manipulateur (elle possède une ouverture). L'air est soufflé du plafond de la hotte à travers un filtre et repris par les perforations. L'écoulement d'air unidirectionnel et homogène s'oppose à la sortie des polluants.

Les postes de sécurité microbiologiques³² (PSM) sont des hottes à flux laminaire définies par la norme européenne EN 12469. Elle spécifie leur classification, les exigences de performance et les méthodes d'essai applicables. Ainsi, on distingue les :

- **PSM type I** : protège le manipulateur et l'environnement, mais ne garantit pas la stérilité du produit.
- **PSM type II** : l'écoulement d'air filtré assure la protection du manipulateur, de l'environnement, du produit et surtout contre la contamination croisée.
- **PSM type III** : contrairement aux deux autres, il s'agit d'un système clos. L'accès à la manipulation est assuré par deux manchons souples terminés par des gants. Il n'assure pas contre la contamination croisée.

3. L'ISOLATEUR :

L'isolateur^{7, 32} est un équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche (contrairement à la hotte) entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. L'accès au plan de travail se fait par des gants à manchette ou d'un demi scaphandre.

Ils sont constitués d'une paroi souple ou rigide et équipés d'un système de ventilation autonome, pourvu en amont et en aval de filtres HEPA (High

Efficiency Particulate Air). Le système de ventilation permet généralement de placer l'isolateur en surpression ou en dépression.

La protection du personnel est basé sur 3 critères : l'étanchéité du filtre d'extraction ; de la paroi ; des gants ou du scaphandre.

L'entrée dans le local, s'il est soumis à une classe d'atmosphère contrôlée, se fait par un sas.

Que l'on choisisse une hotte ou plutôt un isolateur, il faut impérativement :

-Procéder à la qualification des équipements et installations selon les normes et référentiels en vigueur.

-Etablir des procédures validées relatives aux actions qui doivent y être menées.

-S'assurer d'une maintenance préventive régulière n'affectant pas leur fonctionnement.

CHAPITRE 2 : LA CENTRALISATION DE LE PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES ANTI-CANCEREUSES : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

I. LE CONTEXTE HISTORIQUE

Avant centralisation, les chimiothérapies étaient préparées dans les unités de soins, au fur et à mesure de l'arrivée des patients (juste avant l'administration) par le personnel infirmier.

Les préparations se faisaient au chevet du malade ou dans des enceintes réservées à cet effet. Le plan de travail allait d'une simple paillasse à une hotte de laboratoire : hotte ventilée ou encore une Sorbonne (utilisées encore récemment dans certains services de santé recevant très peu de patients). Ces préparations se faisaient sans mesures de protections suffisantes pour le manipulateur et pour l'environnement.

Dès la fin des années 70, les premières interrogations se posent quand aux risques encourus par le personnel soignant qui préparait et administrait les traitements anticancéreux après plusieurs cas de toxicité^{33, 34}.

L'augmentation des charges de travail des infirmiers (qui doivent s'occuper à la fois de la préparation et de l'administration), les longs délais d'attente des patients, les erreurs de préparation³⁵ et d'administration obligent les professionnels de santé à réviser leurs pratiques.

Ainsi le circuit des chimiothérapies est ainsi réévalué. On introduit le concept de standardisation des doses pour réduire le temps d'attente des patients et la centralisation des préparations anticancéreuses pour une lutter contre le gaspillage et réaliser des économies^{5, 6}. Les notions d'assurance qualité sont introduites pour garantir un traitement conforme aux exigences. Le personnel est désormais régulièrement formé à la manipulation des cytotoxiques ; on établit,

des fiches de fabrication et de déclaration d'incidents.... L'informatique également est de mise, car certains centres de santé utilisent même des logiciels d'aide à la préparation ou encore intègrent les différentes étapes de la préparation : de la prescription jusqu'à l'administration au niveau du service de soins.

II. LES RISQUES LIES A LA MANIPULATION DES CYTOTOXIQUES

Pour le personnel hospitalier, ils sont surtout liés à l'absence de mesures protectrices ou à la suite d'accidents. En raison des faibles doses d'exposition mais répétées sur de longues périodes, l'expression des symptômes est différente de celle décrite par les patients. Ces symptômes sont à l'origine d'anomalies graves, diverses et/ou irréversibles.

1. LES RISQUES DE CONTAMINATION

Ils se situent à différents niveaux³⁶. Les principaux lieux de contamination demeurent la pharmacie et le service de soins.

Tableau III : Lieux de contamination et personnes exposées.

Actions	Personnes exposées
Réception et stockage des médicaments	A la pharmacie : pharmaciens, internes, préparateurs
Préparation et administration	
Administration au malade	Au niveau du service de soins : médecins, infirmiers, patients et son entourage
Nettoyage des excréments, vomissure...	
Nettoyage des surfaces et matériel souillé	Agents de ménage
Gestion des déchets	Agent de collecte des déchets

2. LES DIFFERENTES VOIES DE CONTAMINATION

Depuis les années 70, plusieurs études ont montré une contamination urinaire par les anticancéreux chez les manipulateurs^{37, 38}. Les différents modes de contamination étaient essentiellement par contact direct³⁹.

Il s'agissait de :

-la voie percutanée : ceci s'expliquait par le fait que car les flacons délivrés par l'industrie sont souvent contaminés de l'extérieur^{37, 38} malgré que les mesures de précautions semblaient respectées par le personnel⁴⁰.

Ou par le fait que les surfaces, on retrouvait des traces d'anticancéreux^{37, 38, 41-43}.

Ou encore par injection : piqûre accidentelle lors de la préparation ou l'administration.

-l'inhalation sous forme d'aérosol : lors de l'ouverture d'un flacon et dûe à la surpression (certains cytotoxiques sont capables de se volatiliser à température ambiante (5-fluoro-uracile, cyclophosphamide, cisplatine)

-par voie digestive : possible par les mains ou objet souillés portés à la bouche

3. LES EFFETS SUR LE PERSONNEL EXPOSE

Le Centre International de la Recherche sur le Cancer, organisme de l'OMS⁹, classe un certain nombre de substances, comme cancérogènes pour l'homme.

Groupe 1 : « cancérogène certain pour l'homme » exemple : le cyclophosphamide, le melphalan.

Groupe 2A : « cancérogène probable pour l'homme » exemple : la cisplatine

Groupe 2B : « cancérogène possible pour l'homme » exemple : la mitomycine

Il faut toujours garder en mémoire que les organes cibles du cancer qu'ils induisent sont fonction du cytotoxique auquel on a été exposé. Ils sont généralement rencontrés chez le personnel qui manipule en absence de mesures de protection.

La plupart des molécules anticancéreuses sont non sélective dans leur action ; elles agissent aussi bien sur les cellules cancéreuses que sur les cellules saines. Ainsi leur contamination peut engendrer des effets toxiques soit locaux, soit généraux : mutagènes, cancérigènes et sur la reproduction.

1.1 La toxicité aigüe

Elle était rencontrée⁴⁴ chez le personnel manipulant en absence de précautions spécifiques. Il s'agissait d'effets cutanéomuqueux allant de la simple rougeur à une ulcération voire la nécrose ou encore des effets sensibilisants généraux se traduisant par des rashes cutanés, des nausées, des vomissements, des céphalées et des atteintes hépatiques... ces toxicités sont de plus en plus rares car il y a aujourd'hui une meilleure connaissance des risques et des mesures de protection.

1.2 La toxicité retardée

Il s'agirait ici des effets carcinogènes, mutagènes et tératogènes.

Effets carcinogènes : excès de risques de cancer du sein, du colon⁴⁵ et de leucémie⁴⁶.

Il faut garder à l'esprit qu'il n'existe pas vraiment d'étude statistiquement valable qui prouve réellement la relation entre la manipulation et le développement d'un cancer.

*Effets mutagènes*³³ : il s'agissait d'une augmentation du pouvoir mutagène chez les infirmières exposées par rapport à celles non exposées et en l'absence de mesures de protection.

Effets sur la reproduction

La littérature rapporte une augmentation du risque d'avortement spontané⁴⁷⁻⁴⁹ de malformations fœtales chez les femmes professionnellement exposées et non protégées⁵⁰, de grossesses extra-utérines⁵¹.

NB : A ce jour, la plupart des anti-corps monoclonaux seraient dépourvus d'effets tératogènes, mutagènes et cancérogènes⁵².

III. LES CONSEQUENCES DE LA CENTRALISATION

Elles se traduisent par un certain nombre d'avantages⁵³ qui sont entre autres :

- La standardisation des pratiques.
- La réduction des erreurs de médication.
- La mise en place d'un système d'assurance qualité (la validation pharmaceutique de toutes les prescriptions ; la définition des procédures

de travail ; la traçabilité ; l'évaluation des pratiques ; les actions correctives).

- La centralisation de l'information.
- La rationalisation de la consommation des anticancéreux (qui se traduit par la réduction des stocks dans les unités de soins et aussi la lutte contre le gaspillage des flacons entamés, des dispositifs médicaux et kits d'habillage...).
- Un gain de temps pour l'infirmière qui pourra mieux se consacrer aux soins des patients.
- Une meilleure intégration du pharmacien dans l'équipe médicale.
- Une meilleure protection du manipulateur (la préparation dans des enceintes ventilées ; les équipements de protection individuelle ; la formation aux gestes de manipulation...).
- Une meilleure protection du produit (travail en ZAC => la réduction du risque de contamination biologique).
- Une meilleure protection de l'environnement (la filtration de l'air avant rejet dans l'atmosphère ; la gestion spéciale des déchets).

Tous ces avantages répondent principalement à des soucis de sécurité, de qualité et d'économie et pour y parvenir, il faut une rigueur dans l'organisation depuis l'établissement de la prescription jusqu'à la remise du produit fini dans les unités de soins.

IV. LES ASPECTS ECONOMIQUES

Plusieurs études concernant les besoins, les intérêts et les évaluations relatives à la mise en place des UCPC et leur fonctionnement ont été réalisées depuis les années les 90^{5, 6, 54-56}.

1. L'ETUDE DE LEGAT ET AL

« Impact économique de la reconstitution centralisée des anticancéreux »⁵ : elle porte sur l'ensemble des préparations réalisées en 2000 au CHU de Besançon, France. Elle compare les coûts réels des préparations (y compris PA) en isolateur à ceux théoriques en unité de soins. L'économie réalisée est de 5,59 à 8,10% selon la méthode retenue. Il ne fait donc aucun doute que la centralisation reste le meilleur moyen de réaliser des économies.

Tableau IV : comparaison entre systèmes centralisé et décentralisé (Légat et al⁷)

Coûts (euros)	
Système centralisé [A]	1 791 717
Coût fabrication UCR	1 770 781
Coût pertes (pertes en fabrication, NC, NA)	20 936
Système décentralisé	
Estimation minimale [B]	1 897 828
Estimation maximale [C]	1 949 663
Impact de la centralisation	
Minimal [A-B]	106 110 (5,59 %)
Maximal [A-C]	157 945 (8,10 %)

Il définit également 4 principaux postes de dépenses qui sont :

- les dépenses en personnel (calculées sur la base d'indices moyens) ;
- les dépenses médicales (solutés de perfusions, dispositifs médicaux incluant les perfuseurs, matériels et fournitures médicales inhérents à l'installation, maintenance
- les dépenses hôtelières, incluant les fournitures non médicales inhérentes à l'installation, l'entretien et les interventions opérées sur les appareils ;
- l'amortissement

Le coût de la préparation est de 19,27 euros. Le principal poste de dépense est le personnel qui occupe plus de la moitié des dépenses. Il est suivi des consommables qui représente le quart des dépenses. L'autre quart restant est partagé entre les amortissements et les entretiens.

Tableau V : Répartition des postes de dépenses (Légat et al⁵).

	Coût moyen/préparation	Pourcentage
Personnel	12,24	63,6
Médicales	4,91	25,4
Hôtelières	1,79	9,3
Amortissements	0,33	1,7
Total	19,27 euros	

2. ETUDE DE CHAUVIN ET AL

« Standardisation du coût des préparations injectables de médicaments cytotoxiques et antiviraux injectables en unité centralisée »⁵⁷.

Au bénéfice de l'hôpital, il s'agit d'une étude rétrospective sur la période de Janvier à Mars 2005 (694 préparations) à l'hôpital Robert Debré fabrique, France ; et qui avait pour but de standardiser le coût de préparation pour qu'il

soit applicable dans le système de facturation des préparations. C'est une méthode de calcul forfaitaire du coût. Il a estimé les différents coûts (y compris PA) en fonction du type de préparation : seringue intrathécale, autres seringues et poches. Il a calculé d'une part, le coût exact (CE) de la préparation en identifiant 5 postes de dépenses, et d'autre part le coût forfaitaire de préparation.

Tableau VI : Distribution des postes de dépenses (Chauvin et al⁵⁷).

Poste	Exemple	Méthode de calcul du coût
Spécialité pharmaceutique		Prix net TTC*
Matériel	<i>Matériel spécifique</i> seringue, poches, sachet....	Addition du prix de chaque composant
	<i>Matériel commun</i> collecteur à objet souillés, sacs poubelles, ordonnanciers...	Consommation réelle moyenne sur les 13 mois de l'année répartie par préparation
	<i>Habillement</i> masques,charlottes, gants	consommation théorique moyenne
Personnel	Temps requis pour la fabrication	Selon le type de préparation (seringue ou poche)
	Temps requis pour la reconstitution	Selon la quantité de PA nécessaire
	Temps requis pour la rédaction de la fiche de fabrication, au contrôle...	Temps identique pour les différentes préparations
Maintenance	Contrôles microbiologiques, nettoyage général, décontamination à l'acide peracétique des isolateurs, élimination des déchets...	Consommation théorique moyenne
Amortissements	Installation de l'isolateur, aménagement de la salle, équipements divers (chariots...)	Coût global réparti à égalité entre les préparations

TTC : Toutes Taxes Comprises*

- Forfait POC : pour les préparations conditionnées en poches
- Forfait INT : pour celles en administrations intrathécales ou intramusculaires de 1ml
- Forfait SER : pour celles conditionnées en seringue >1ml
- La relation de calcul était : $CF = (S+R) \times \frac{D1}{D2} + F$
- F : prix de la spécialité pharmaceutique
- R : coût de la reconstitution
- D1 : dose prescrite
- D2 : dosage de spécialité.
- F : montant du forfait idoine (SER, POC ou INT).

Les forfaits recouvrent les dépenses de matériel, de personnel, de maintenance et d'amortissement, à l'exception des coûts de principe actif et de l'éventuelle reconstitution des lyophilisats. La valeur des forfaits résulte de la valeur moyenne des CE calculés précédemment. Pour les spécialités se présentant sous forme de lyophilisat, le coût de l'opération de reconstitution R utilisé dans la formule est la moyenne des coûts de reconstitution des flacons de spécialité, estimée sur les 416 préparations dont le PA se présente sous forme de lyophilisat. Ce coût comprend une part de personnel (temps nécessaire à l'opération) et de matériel (seringue, solvant...). Si le flacon se présente sous la forme d'une solution prête à l'emploi, R est égal à 0.

La répartition des différents postes de dépenses hors PA pour chaque forfait était :

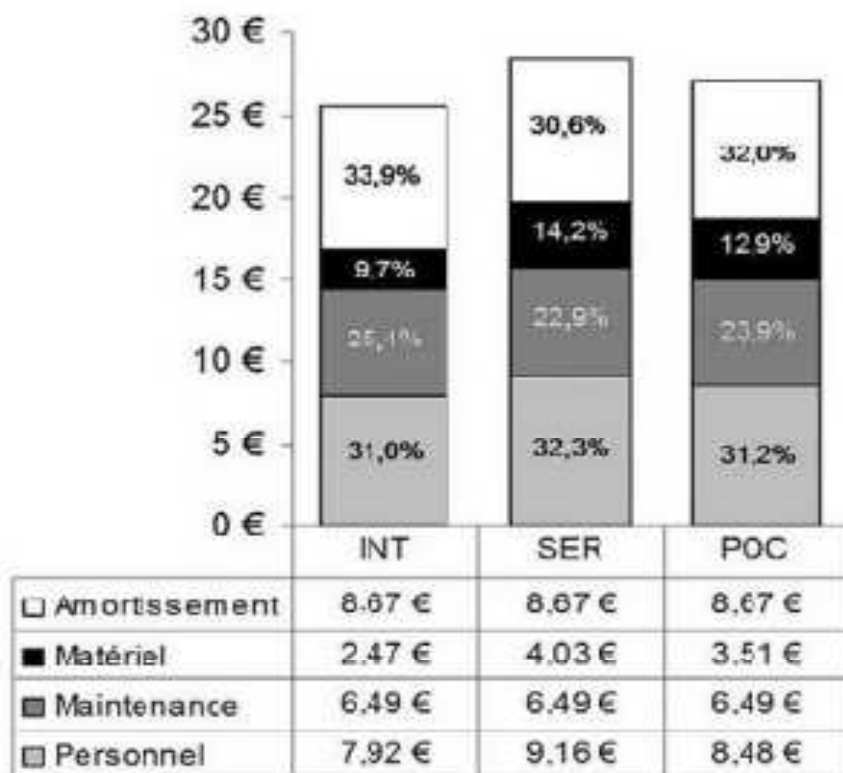


Figure 1. Répartition des différents postes dans le coût des forfaits INT, SER et POC.

Figure 1 : Répartition des postes de dépenses dans le coût des forfaits.

Le forfait le plus élevé reste celui du conditionnement en poche. Les postes amortissements et maintenance ne varient pas selon les forfaits car leurs coûts respectifs sont répartis entre les préparations. Contrairement aux dépenses en matériel et personnel qui sont spécifiques pour chaque préparation.

3. ETUDE DE BIXNER ET AL

« Documentation of Chemotherapy Infusion Preparation Costs in Academic- andCommunity-Based Oncology Practices »⁵⁸.

En 2006, Diana Brixner et son équipe réalisent une étude sur les coûts réels liés aux services administratifs, à la préparation, la livraison (hors PA et coûts

d'administration) des chimiothérapies dans 4 hôpitaux américains dont : 2 centres médicaux ambulatoires universitaires et 2 centres communautaires de cancérologie utilisant des PSM; pour estimer l'impact de l'évolution des systèmes de remboursement par l'assurance maladie. L'étude est réalisée au bénéfice de l'assurance maladie.

Tableau VII : Variation du nombre de préparations selon les hôpitaux (Brixner et al⁵⁸).

	Alabama	Utah	Virginie	Wisconsin
Nombre de patients	4 447	1 124	9 839	1 963
Nombre de préparations	28 236	6 958	32 636	17 072
Nombre de préparation par patient	6,4	6,3	3,3	8,7

Le centre de la Virginie a le plus fort nombre de préparations annuelles contrairement à celui de l'Utah qui en réalisent 5 fois moins.

Elle a fait la distinction entre les coûts fixes et les coûts variables. Pour cela, elle identifie plusieurs postes de dépenses. Le coût total est obtenu par la somme des différents coûts associés. Les différences de coûts sont principalement dues au nombre de préparations réalisées et aussi aux pratiques qui variaient d'un hôpital à un autre. On constate que l'Utah qui a le plus faible nombre de préparations, possède le coût de préparations le plus élevé ; contrairement à la Virginie qui avec le nombre le plus élevé, possède le coût de préparation le plus bas.

Les résultats sont consignés dans le tableau 8.

**Tableau VIII : postes de dépenses et coût de la préparation par hôpital
(Brixner et al⁵⁹)**

	Alabama		Utah		Virginia		Wisconsin		All Sites	
	Total	Per Dose	Total	Per Dose	Total	Per Dose	Total	Per Dose	Total	Average Per Dose
Storage										
Facilities cost	\$880.00	\$0.03	\$4,875.00	\$0.70	\$5,167.00	\$0.16	\$5,668.50	\$0.33	\$16,590.50	\$0.20
Total	\$880.00	\$0.03	\$4,875.00	\$0.70	\$5,167.00	\$0.16	\$5,668.50	\$0.33	\$16,590.50	\$0.20
Space rental										
Annual cost	\$19,639.77	\$0.70	\$3,857.00	\$0.65	\$28,163.40	\$0.86	\$9,111.25	\$0.53	\$60,771.42	\$0.72
Total	\$19,639.77	\$0.70	\$3,857.00	\$0.65	\$28,163.40	\$0.86	\$9,111.25	\$0.53	\$60,771.42	\$0.72
Inventory management										
Labor cost	\$33,878.00	\$1.20	\$8,331.00	\$1.20	\$39,986.00	\$1.23	\$8,853.00	\$0.52	\$91,048.00	\$1.07
Inventory value	\$106,009.40	\$3.75	\$21,860.51	\$3.14	\$44,509.92	\$1.36	\$30,567.81	\$1.79	\$202,947.64	\$2.39
Total	\$139,887.40	\$4.95	\$30,191.51	\$4.34	\$84,495.92	\$2.59	\$39,420.81	\$2.31	\$293,995.64	\$3.46
Insurance management										
Labor cost	\$235,996.00	\$8.36	\$43,050.00	\$6.19	\$289,536.00	\$8.87	\$64,575.00	\$3.78	\$633,157.00	\$7.46
Total	\$235,996.00	\$8.36	\$43,050.00	\$6.19	\$289,536.00	\$8.87	\$64,575.00	\$3.78	\$633,157.00	\$7.46
Waste management										
Labor cost	\$3,170.00	\$0.11	\$25,827.00	\$3.71	\$2,059.00	\$0.06	\$18,659.00	\$1.09	\$49,715.00	\$0.59
Annual drug waste	\$58,923.00	\$2.09	\$2,500.00	\$0.36	\$35,000.00	\$1.07	\$15,000.00	\$0.88	\$111,423.00	\$1.31
Other costs	\$38,320.00	\$1.36	\$0.00	\$0.00	\$88,784.00	\$2.72	\$71,253.00	\$4.17	\$198,357.00	\$2.34
Total	\$100,413.00	\$3.56	\$28,327.00	\$4.07	\$125,843.00	\$3.86	\$104,912.00	\$6.15	\$359,495.00	\$4.24
Payroll										
Payroll cost	\$305,565.00	\$10.82	\$147,172.48	\$21.15	\$351,876.00	\$10.78	\$377,580.00	\$22.12	\$1,182,193.48	\$13.92
Total	\$305,565.00	\$10.82	\$147,172.48	\$21.15	\$351,876.00	\$10.78	\$377,580.00	\$22.12	\$1,182,193.48	\$13.92
Equipment										
Hood cost	\$3,100.00	\$0.11	\$1,250.00	\$0.18	\$1,200.00	\$0.04	\$1,061.00	\$0.06	\$6,611.00	\$0.08
Venting cost	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$600.00	\$0.04	\$600.00	\$0.01
Inspections	\$1,200.00	\$0.04	\$350.00	\$0.05	\$1,100.00	\$0.03	\$350.00	\$0.02	\$3,000.00	\$0.04
Computer	\$4,500.00	\$0.16	\$3,000.00	\$0.43	\$3,000.00	\$0.09	\$3,000.00	\$0.18	\$13,500.00	\$0.16
Fax	\$250.00	\$0.01	\$250.00	\$0.04	\$250.00	\$0.01	\$250.00	\$0.01	\$1,000.00	\$0.01
Phone	\$150.00	\$0.01	\$100.00	\$0.02	\$150.00	\$0.00	\$100.00	\$0.01	\$500.00	\$0.01
Dispensing	\$13,452.00	\$0.48	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$13,452.00	\$0.16
Telecom cost	\$1,800.00	\$0.06	\$1,944.00	\$0.28	\$4,003.00	\$0.12	\$2,330.00	\$0.14	\$10,077.00	\$0.12
Total	\$24,452.00	\$0.87	\$6,894.00	\$1.00	\$9,703.00	\$0.30	\$7,691.00	\$0.45	\$48,740.00	\$0.58
Supplies										
Annual cost	\$98,122.00	\$3.48	\$22,019.00	\$3.16	\$77,382.00	\$2.37	\$40,102.00	\$2.35	\$237,625.00	\$2.80
Total	\$98,122.00	\$3.48	\$22,019.00	\$3.16	\$77,382.00	\$2.37	\$40,102.00	\$2.35	\$237,625.00	\$2.80
Shipping										
Annual cost	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$74,288.00	\$2.28	\$0.00	\$0.00	\$74,288.00	\$0.87
Total	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$74,288.00	\$2.28	\$0.00	\$0.00	\$74,288.00	\$0.87
Information resources										
Annual cost	\$1,200.00	\$0.04	\$500.00	\$0.07	\$500.00	\$0.02	\$500.00	\$0.03	\$2,700.00	\$0.03
Total	\$1,200.00	\$0.04	\$500.00	\$0.07	\$500.00	\$0.02	\$500.00	\$0.03	\$2,700.00	\$0.03
Grand Total	\$926,155.17	\$32.80	\$286,885.99	\$41.23	\$1,046,954.32	\$32.08	\$649,560.56	\$38.05	\$3,023,480.04	\$34.27

Au vu de ces quelques études citées, nous pouvons conclure qu'il est complexe d'établir une méthode standard pour le calcul du coût d'une préparation de chimiothérapie. En effet, la difficulté se trouve dans les différences méthodologiques, la définition des postes de dépenses et des paramètres qu'ils englobent, les pratiques opératoires et également, selon le but recherché.

CHAPITRE 3 : LES ASPECTS REGLEMENTAIRES

A ce jour au Maroc, il n'existe pas de dispositions légales concernant la manipulation des anticancéreux dans des unités centralisées. Nous nous alignons généralement, directement sur la réglementation française et européenne en vigueur dans la mesure du possible car il faudrait le souligner, les réalités ne sont pas les mêmes.

En France c'est le Code de la Santé Publique qui définit toutes les activités de toutes les pharmacies à usage intérieur⁵⁹.

I. LES NORMES

1. LA NORME ISO 14644-1

L'International Standard Organisation⁶⁰ (ISO) est une organisation non gouvernementale qui a pour but de produire des normes internationales dans les domaines industriels et commerciaux appelés normes ISO.

La classification ISO 14644-1 est utilisée pour décrire la propreté de l'air requise dans les installations et pour la classification des salles de préparation. Cette norme spécifie, pour chaque niveau de classification, les concentrations de particules qui peuvent se trouver dans l'air. C'est cette norme qui nous garantit l'obtention d'une préparation stérile.

Pour cela, les tenue ne doit pas laisser passer fluides corporels et bactéries.... Et les filtres doivent avoir une haute capacité de rétention.

2. LA NORME ISO 9001:2008

L'ISO 9001:2008 spécifie les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme :

-a besoin de démontrer son aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables, et

-vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration continue du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables.

3. LA NORME ICH Q10

Elle porte sur le système de qualité pharmaceutique⁶¹ qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Elle est basée sur les concepts de l'ISO⁶⁰ et des Bonnes Pratiques de Fabrication⁶². Elle permet :

-D'assurer la réalisation d'un produit en installant un système délivrant des produits de qualité appropriée pour satisfaire les patients, les professionnels de santé et les autorités.

-D'établir et maintenir une phase de maîtrise pour la surveillance et le contrôle de la performance du procédé et la qualité des produits.

-De faciliter l'amélioration continue dans le but de renforcer la qualité pharmaceutique.

Plusieurs circulaires et décrets relatifs à la manipulation des cytotoxiques en France, sont principalement regroupés dans le Contrat de Bon Usage des médicaments et la Société Française de Pharmacie Oncologique.

II. LE CONTRAT DE BON USAGE DES MEDICAMENTS

Mentionné dans l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale, Le contrat de bon usage (CBU) des médicaments⁶³ a pour objectifs d'améliorer et de sécuriser, au sein d'un établissement de santé, le circuit du médicament, des produits et prestations et de garantir leur bon usage. C'est un contrat établi d'une durée de 3 à 5 ans où l'établissement de santé s'engage envers l'agence régionale de santé et la Direction Régionale du Service Médical (DRSM), à se conformer à un certain nombre d'exigences telles que :

- La centralisation des préparations des anticancéreux sous la responsabilité d'un pharmacien et dans le respect des BPP⁷.

- La mise en œuvre d'une politique de qualité et de gestion des risques.

- Il garantit aussi le remboursement intégral des médicaments et produits cités et pris en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie en contrepartie du respect des engagements signés.

III. LA SOCIETE FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE (SFPO)

En 2000, elle publiait « procédures opératoires standards » sur la centralisation de la préparation des médicaments cytotoxiques. Ces recommandations⁶⁴, révisées en 2012, définissent par exemple :

- D' envisager le changement des équipements après 10 ans d'exploitation.

- D'effectuer une qualification des équipements tous les 2 ans pour l'isolateur et chaque année pour un PSM.

- La surface minimale pour une ZAC à PSM qui est de 15m².

- Le nombre de personnel en fonction du nombre de préparations annuelles.

- L'informatisation de toutes les activités de Pharmacie Oncologique.

En Avril 2015, paraissent les recommandations sur le circuit hospitalier⁶⁵ des médicaments de thérapie innovante qui en gros, préconisent une préparation semblable à celle des autres anticancéreux.

CHAPITRE 4 : LE COÛT DE FONCTIONNEMENT DE L'UCPC DE L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE (INO)

I. ORGANISATION GENERALE DE L'INO

L'institut National d'Oncologie de Rabat est un établissement hospitalier dédié à la cancérologie et au traitement de la douleur. Inauguré en 1983, il fait partie des 10 établissements qui composent le Centre Hospitalier Ibn Sina.

Pour une meilleure prise en charge des patients, une restructuration de l'INO a été opérée avec une remise à niveau de l'ensemble de l'infrastructure répondant aux standards internationaux, grâce à l'arrivée en 2005 de l'Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (ALSC) et ses partenaires et à l'élaboration en 2011 du Plan National de Lutte contre le Cancer.

L'institut Il comporte 182 lits et les ressources humaines se composaient de 427 personnes en 2014 à savoir le personnel :

- Pharmaciens et médecins : 48
- Infirmier : 235
- Administratif, technique et de soutien : 144

1. LES DIFFERENTS SERVICES

Tableau IX : Les différents services de l'INO en 2014.

Institut National d'Oncologie sidi Mohamed Ben Abdellah		Centre Cheikha Fatima
4 ^{ème} étage	- Hospitalisations pour chimiothérapie : service d'oncologie médicale	
3 ^{ème} étage	En réaménagement	
2 ^{ème} étage	- Bloc opératoire central - Service de chirurgie 2 - Service de réanimations et soins intensifs	- Bloc opératoire (gynéco- mammaire)
1er étage	- Service d'anatomie pathologique - Service de chirurgie 1 - Hospitalisations pour radiothérapie	- Hospitalisations - Service de chirurgie gynéco mammaire
Rez-de chaussée	-Administration -Service de radiothérapie -Service de radiodiagnostic -Hôpital de jour : service d'Oncologie Médicale -Salles des consultations -Centre National d'Evaluation et de Traitement de la Douleur - Bureau des Archives et Registres des Cancers de Rabat	-Accueil et orientation -Bureau d'admission et de facturation -Salles des consultations -Salle des colposcopies -Salle des conférences -Bureau des assistantes sociales et des bénévoles de la fondation Lalla Salma de Prévention et Traitement des Cancers
Sous-sol	-Unité de stérilisation -service de gestion des stocks -Service de la maintenance	-Pharmacie -Unité de recherche

- **L'hôpital de jour HDJ** : il accueille les patients sous chimiothérapie durant la matinée, l'après-midi voire la journée complète. Le patient y reçoit un traitement de qualité, dans des conditions optimales de sécurité

et réalise des économies par rapport à une hospitalisation pour une même efficacité en termes de soins. Il est doté de 22 fauteuils et 2 lits.

- **L'oncologie médicale du 4^{ème} étage:** Il concerne les malades nécessitant une hospitalisation pour leur cure de chimiothérapie. Il a une capacité de 45 lits.
- **Le service de radiothérapie :** Il possède 12 lits. Certains patients notamment ceux de la curiethérapie peuvent y être hospitalisés.

2. LES PREPARATIONS ANTICANCEREUSES A L'INO

Avant 1996, les préparations se faisaient sur une table, soit au chevet du malade ou dans une enceinte réservée à cet effet. Après plusieurs cas de rhinites, d'irritations et d'allergies chez les infirmiers, la pharmacie s'est vue dotée d'une hotte. Avec l'évolution des pratiques, l'augmentation des charges de travail et la restructuration qu'a connue l'institut, une Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies est installée et devient opérationnelle dès juin 2014.

Trois types de préparations injectables sont effectués à l'INO, à savoir :

- **Les diffuseurs portables :** ce sont des pompes pour l'administration intraveineuse et en ambulatoire du 5-fluorouracile (5-FU). La pompe libère par pression (le produit dilué dans un soluté pour perfusion) sur 2 ou 5 jours selon la prescription du médecin. Pour se faire⁶⁶, une chambre est implantée en sous-cutané après cathétérisme de la veine sous-clavière. L'avantage de la pompe est l'administration en continue à domicile. Elle permet au malade d'être mobile, donc de vaquer à toutes ses occupations tout en recevant son traitement.
- **Les poches souples :** ce sont des solutés de perfusion de sérum physiologique NaCl à 0,9% et de glucose à 5% qui servent à la dilution ou

la reconstitution des anticancéreux. Le produit est soit injecté directement à l'aide d'une seringue ou est perfusé dans la poche. La préparation ainsi prête est perfusée en intraveineuse au patient au niveau du service de soins.

- **Les seringues pour voie intrathécale ou intrarachidienne:** à travers des seringues de 5cc, les médicaments sont prélevés et injectés dans l'espace sous-arachnoïdien⁶⁷. Cette voie est utilisée pour l'obtention d'un effet direct au niveau du système nerveux central pour des médicaments qui ne peuvent atteindre des concentrations intrarachidiennes suffisantes par voie générale.

II. LE PROCESS QUALITE : LES « 5M »

Pour fournir un traitement de qualité au malade, il a fallu après mûre réflexion, établir des procédures répondant aux exigences dès la mise en place de l'unité centralisée.

1. LA MAIN D'ŒUVRE

La reconstitution des anticancéreux a l'hôpital nécessite un personnel qualifié et en nombre suffisant⁶⁴. Pour se faire, il bénéficie d'une formation initiale et aussi de formations continues aussi bien théoriques que pratiques en matière de cancérologie. Il est aussi soumis à des évaluations périodiques et pratiques des connaissances.

Le personnel est réparti selon les tâches afférant au bon fonctionnement de l'UPC. Il est constitué :

- **D'un pharmacien responsable de l'UPC.** Il se charge de la rédaction des procédures, de l'organisation des séances de préparation, des

formations du personnel et de leurs évaluations. Il s'assure aussi de l'adéquation entre les pathologies et les protocoles des patients.

- **D'une administratrice qui s'occupe** de la validation informatique des ordonnances après vérification du pharmacien.

Elle fait également l'inventaire chaque semaine du stock des dispositifs médicaux et des médicaments cytotoxiques de l'unité.

- **D'infirmiers diplômés d'état (IDE)** au nombre de 7 qui réalisent toutes les préparations et reconstitutions d'anticancéreux. Ils s'occupent aussi de la dotation des produits pharmaceutiques.
- **D'une femme de ménage** qui s'occupe quotidiennement du nettoyage des locaux avant et après préparation. Elle s'assure également de la décontamination du matériel utilisé pour la préparation.
- **D'un agent de transport** responsable de la dotation des solutés massifs utilisés et chargé d'acheminer les préparations une fois prêtes, vers les différents services de soins.

Le travail est effectué tous les jours : du lundi au vendredi de 8h à 17h. 2 équipes de préparateurs se relaient. L'astreinte concerne les Week-end et les jours fériés.

2. LE MATERIEL

1.1 L'habillement du personnel

Il bénéficie d'un équipement de protection individuel EPI, vu la toxicité des anticancéreux et selon le niveau d'exposition. Il se compose pour

- *Les préparateurs:*

-d'un kit de protection cytotoxique stérile conditionné avec une paire de gants, de surchausses et un masque FFP3.

-d'une blouse opératoire en non tissé stérile, imperméable, longue, à manches longues munies de poignets élastiques ; d'une paire de gants chirurgicaux stériles à usage unique en latex ou d'une paire de gants stériles « spéciaux chimiothérapies » jetables; d'une paire de surchausses ; d'une charlotte ; d'un masque chirurgical monté d'un masque FFP2.

NB : tout ce matériel est à usage unique.

On utilise aussi des lunettes de protection désinfectables et des manchettes. Des gants propres et chirurgicaux sont portés en dessous de ceux destinés à la manipulation.

- *Le personnel autorisé à pénétrer dans la « salle blanche » :*

-d'une blouse opératoire en non tissé stérile, imperméable, longue, à manches longues munies de poignets élastiques ; d'une paire de surchausses et de gants à usage unique non nécessairement stériles ; un masque.

- *Le personnel d'entretien :*

Pareil que le personnel autorisé à pénétrer dans la salle blanche avec en plus des gants de ménage.

1.2 Le matériel de préparation

Il comporte :

-Des aiguilles G18

-Des seringues de 10, 20, 50 et 60cc destinées à la reconstitution et au prélèvement des différents médicaments à diluer dans les poches.

-Des seringues de 5cc utilisés pour la préparation des médicaments à administrer par voie intrarachidienne.

-Des poches de 100, 250 et 500 ml de sérum physiologique NaCl à 0,9% et de glucose à 5%.

-Des perfuseurs pour faciliter le transfert du médicament vers les poches ou pour ajuster la quantité de sérum à utiliser.

-Un pied pour poches à perfuser.

-Des diffuseurs portables pour 5-FU.

-Des champs stériles qui absorbent les liquides lors d'éventuelles fuites et qui permettent de garder l'atmosphère stérile.

-Des lingettes de nettoyage stériles pour le nettoyage des hottes.

-Des lavettes microfibre pour la désinfection des paniers, des poches, haricots destinés et autres supports destinés à être utilisés dans la salle.

-Des sacs de transport opaques réutilisables (2fois) et destinés au conditionnement de chaque protocole préparé.

1.3 Autres matériels :

Il existe des paniers pour la dotation du protocole de chaque patient ; des haricots en inox.

Les salles de dotation et de validation sont dotées d'ordinateurs de bureau. On dispose également d'armoires de rangement.

3. LA MATIERE PREMIERE

La principale matière première utilisée ici est le médicament. Il se présente sous forme de liquide ou de poudre à reconstituer (lyophilisat). L'unité a bien évidemment besoin pour fonctionner, d'eau et d'électricité.

4. LE MILIEU

L'UPC se divise en 4 principales zones à savoir :

1.1 la zone de validation des ordonnances

Ici sont reçues les ordonnances, si possible la veille, et sont validées de manière informatique. Pour se faire, l'hôpital utilise un logiciel «WinHôpital» qui sert également de plate forme d'échange d'informations entre les différents services de soins.

1.2 La zone de stockage

C'est une sorte de magasin où sont entreposés les différents médicaments, les dispositifs médicaux (sauf poches) et les tenues d'habillement. Elle est équipée pour, et possède entre autres des réfrigérateurs pour la conservation des substances qui l'exigent. C'est aussi là que se fait la dotation des prescriptions.

1.3 La zone d'étiquetage

On y fait manuellement les étiquettes pour chaque préparation. Et c'est là que sont entreposées les poches à utiliser au cours de la journée.

1.4 La ZAC

Elle doit permettre⁶⁸ :

- la séparation entre l'opérateur et les produits,
- le renouvellement d'air suffisant dans la zone produit,
- la filtration sur filtre à Haute Efficacité pour les Particules de l'air entrant et sortant de la zone de production,

- le rejet de l'air à l'extérieur de l'établissement sans remise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement.

La salle blanche de l'institut est installée sur une surface d'environ 28m² et se divise en trois pièces à savoir :

- Un 1^{er} SAS
- Un 2^{ème} SAS destiné à l'habillage du personnel

Les SAS sont des sortes d'entrées et de sorties pour accéder à la salle blanche. Ils permettent d'effectuer une transition entre une zone non contrôlée et la zone d'empoussièrement contrôlée. Pour cela, ils possèdent des portes étanches et sont dotés de système de pressurisation.

- Une « salle blanche » : c'est une salle aseptisée à atmosphère contrôlée (ZAC).

C'est-à-dire qu'elle est conçue pour maintenir les taux de poussières et éventuellement d'autres agents contaminants, la température et l'hygrométrie, à des niveaux spécifiés de façon à pouvoir y réaliser la préparation des cytotoxiques, sensibles à ces facteurs environnementaux.

L'air entrant y entrant est repris en point bas dans la salle (aspiration), et filtré de nouveau dans une Centrale de Traitement d'Air (CTA) puis renvoyé dans la salle (taux de brassage horaire), la plupart du temps par le haut. Ce flux d'air recyclé du haut vers le bas renouvelle le volume d'air total de la salle jusqu'à 60 fois par heure. Enfin, pour éviter la concentration du CO₂ rejeté par les préparateurs qui y travaillent et pour compenser les ouvertures de portes, environ 30 % d'air neuf sont rajoutés chaque heure (taux de renouvellement horaire), filtrés selon un procédé similaire au recyclage. Dans certaines zones, l'air est complètement neuf. La salle possède son propre groupe d'eau glacée (système de climatisation).

La salle de l'institut est en surpression par rapport à la pression atmosphérique pour éviter que divers polluants (poussières, bactéries...) ne puissent entrer.

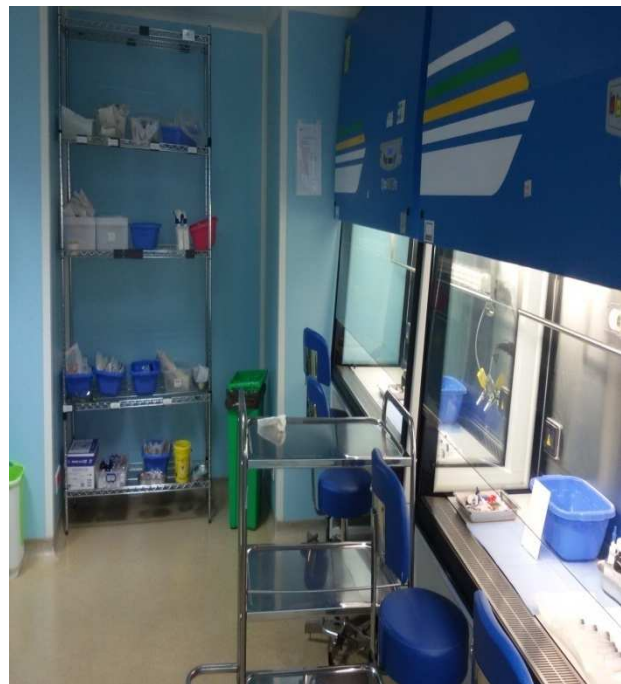


Figure 2 : Photos de la salle blanche.

Elle est équipée de 2 hottes à filtration : poste de sécurité cytotoxique. Il s'agit de Postes de Sécurité Microbiologique PSM type II B avec davantage de spécificité. On travaille ici en classe ISO 5. Ce sont des hottes à flux laminaire munies de trois filtres HEPA (filtres à très haute efficacité de la classe EU 14 ; à efficacité de filtration $\geq 99,999\%$) :

-Le premier filtre est situé en aval du plan de travail, à l'extraction du poste de sécurité.

-Le deuxième filtre se trouve au plafond du volume de travail.

-Le troisième filtre sert à piéger les contaminants en reprise juste sous le plan de travail.

Ces hottes permettent la protection de l'opérateur, de la manipulation et de l'environnement. C'est un système d'étanchéité à double enveloppe.

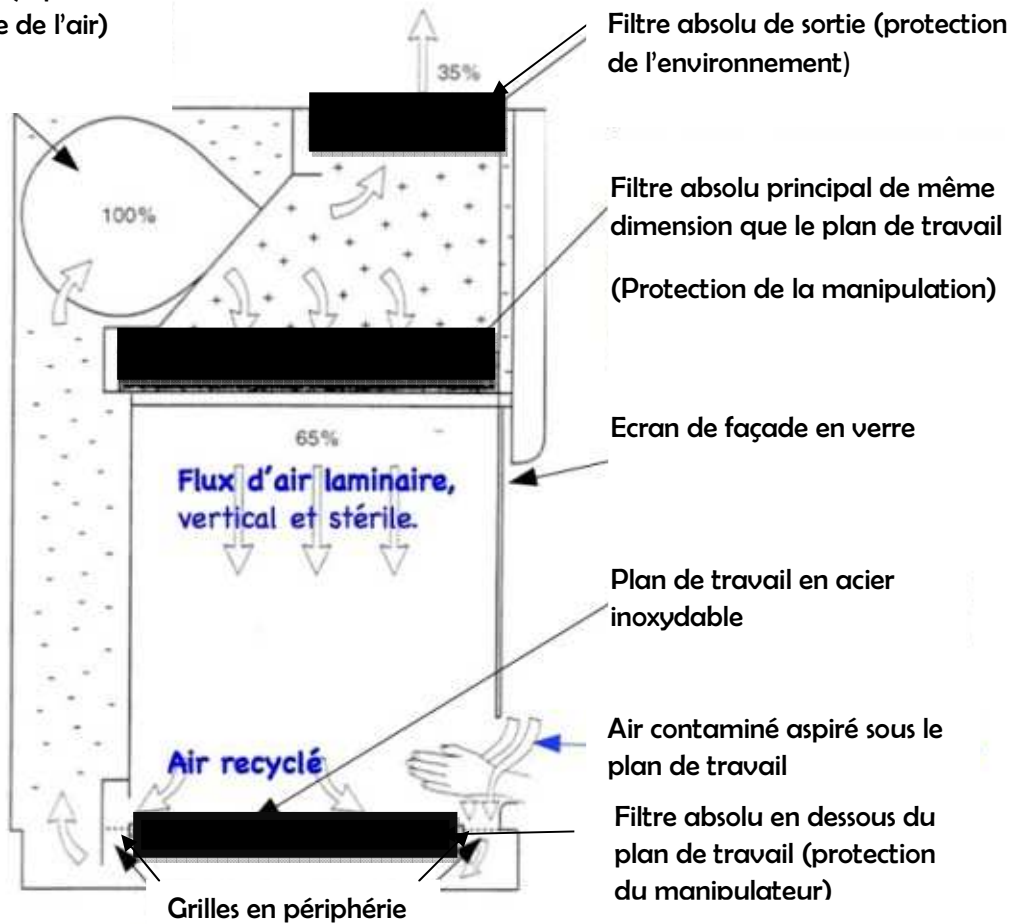
Des perforations du plan de travail aspirent le débit d'air soufflé du filtre plus un débit supplémentaire provenant de l'ouverture frontale de la manipulation. Ce débit d'air aspiré par la hotte permet de protéger le manipulateur en évitant toute sortie de danger microbiologique.

Enfin l'air est rejeté au travers d'un autre filtre HEPA protégeant l'environnement de toute éventuelle pollution.

Le flux d'air est soufflé verticalement à travers celui-ci (l'air est de ce fait « propre » et empêche donc la contamination des échantillons).

Les filtres n'arrêtant que les poussières, l'air de la hotte est donc rejeté à l'extérieur, donc non recyclé, assurant ainsi l'élimination de tous polluants gazeux^{68, 69}. Le principe de fonctionnement de la hotte est résumé par la figure 2.

Ventilateur (aspiration et recyclage de l'air)



Source : Techniques de base en Microbiologie- Bardes et Naud.

Figure 3 : schéma de principe d'un Poste de Sécurité Cytotoxique

Remarque: Avant d'accéder à la ZAC, on trouve une salle d'eau pour le lavage des mains.

La salle blanche possède également un passe-plat monobloc. C'est un SAS qui permet de faire passer d'un milieu à un autre (séparés par des barrières d'isolation) des objets, matériaux et matériels sans rupture de confinement. Les 2 portes à verrouillage électronique ne peuvent s'ouvrir simultanément. Le

système est étanche donc conserve la pressurisation de la salle. Il est composé d'un caisson inox de soufflage au dessus muni d'un filtre H14 3P3 et d'un caisson inox de reprise latérale basse avec filtres H14 3P3 et pré-filtres G4 + F7.

5. LA METHODE

Les procédures en cours de validation

Rédigées selon les réalités du terrain et les recommandations internationales, ces documents décrivent le processus de préparation depuis la réception des ordonnances jusqu'à la livraison des préparations dans les différents services de soins. Vu la diversité des actes qui y sont menés, elles doivent être simples, claires et sécurisées.

Toutes les manipulations ayant lieu dans l'UPC sont standardisées sous forme de procédures écrites tenant compte du type de protocole thérapeutique, du type et du volume du conditionnement final et de la forme du principe actif (lyophilisat ou solution).

Elles définissent entre autres le type d'habillement, le personnel autorisé à entrer dans l'UPC (exclusion des femmes enceintes et allaitantes) ; les horaires de travail (on travaille de 8h à 17h à raison de 4 préparateurs par jour qui se relaient généralement toutes les 2h ou après 25 protocoles, pour éviter une baisse de vigilance et la fatigue car il faut le noter, le travail est routinier et répétitif) ; les protocoles spécifiques de décontamination reconnus efficaces pour le matériel non jetable et les espaces restreints de préparation et d'administration (préparation sous hotte ventilée préalablement stérilisées par UV ; objets souillés décontaminés à l'aide de l'alcool ; utilisation de désinfectant SURFANIOS pour sols et surfaces)...

III. LE CIRCUIT DES CYTOTOXIQUES DANS L'UPC: DE LA PREPARATION A LA LIVRAISON

Après inclusion dans un protocole et prescription par le médecin, l'ordonnance arrive à la pharmacie. Elle y est enregistrée dans un registre prévu à cet effet au niveau de l'accueil. Ensuite le pharmacien effectue une vérification des conformités et y impose son cachet.

1. L'ETAPE DE VALIDATION

La validation pharmaceutique consiste en un enregistrement du protocole au niveau de la pharmacie. Elle se fait de manière informatique à l'aide du logiciel «Win Hôpital» qui sert également de plate forme d'échange d'informations relatives au patient entre les différents services de soins. On y imprime un ticket de fabrication qui comporte la date, le nom de l'opérateur, le numéro d'ordonnance, le nom du médicament et la quantité de flacons à utiliser. Le ticket est ensuite agrafé à l'ordonnance et est mis dans un panier correspondant à un protocole, donc ainsi, à un patient.

2. L'ETAPE DE DOTATION

Il s'agit ici de faire sortir du stock les médicaments validés. Pour chaque panier, on attribue les produits concernés. Un préparateur est chargé de la dotation durant une semaine.

3. L'ETAPE D'ETIQUETAGE

L'étiquetage se fait manuellement. L'étiquète est réalisée conformément à l'ordonnance du patient, en deux exemplaires. Chaque étiquète comprend : le nom du patient ou le numéro d'ordonnance, les noms des produits à administrer

ainsi que leurs doses respectives et la voie d'administration. Un exemplaire est collé dans le registre de traçabilité (sorte d'ordonnancier) et l'autre exemplaire quand à lui est collé sur la préparation. Notons que chaque service a son propre registre de suivi.

4. LA PREPARATION PROPREMENT DITE

Trois types de préparations sont effectués en fonction des doses, de l'affinité du cytotoxique pour le solvant de dilution, du médicament lui-même, du protocole, de l'état pathologique et physiologique du patient, ou encore de la voie d'administration. Les préparations sont regroupées par malade, donc par protocole, et, après calcul des volumes, le préparateur prélève les produits à l'aide d'une seringue ou par perfusion, et les injecte dans les poches ou les diffuseurs.

5. L'EMBALLAGE ET LA LIVRAISON

Les ordonnances de l'HDJ sont enregistrées dans un ordonnancier spécial, différent de celui pour l'étiquetage. Les protocoles sont alors emballés dans les sacs prévus à cet effet et acheminés vers les services avec les différents registres de traçabilité par l'agent de transport. Une fois arrivé, une infirmière contrôle les préparations. La préparation est fin prête à être administrée.

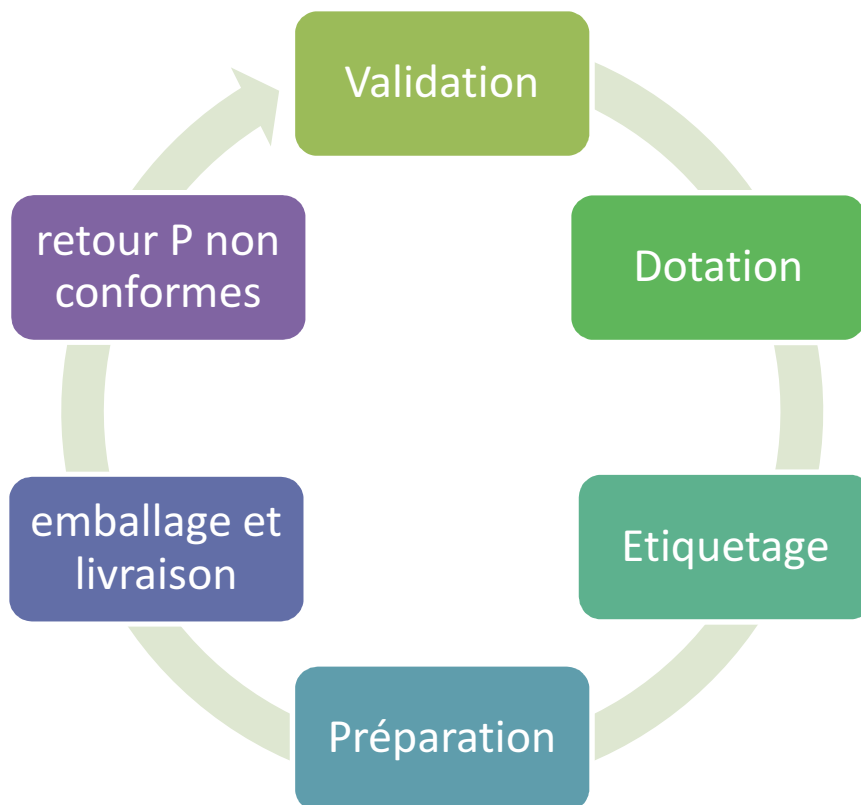


Figure 4 : Circuit des cytotoxiques dans l'UPC.

Remarque : à chaque étape du circuit, chaque intervenant s'assure des conformités, ce qui permet de minimiser les erreurs de fabrication.

Les préparations non conformes sont retournées à la pharmacie. Après analyse, elles peuvent faire l'objet d'une nouvelle validation et être réattribuées à un autre patient ayant le même protocole si le délai d'attente est court. Dans le cas contraire, elles sont destinées à être détruites après déclaration sur la fiche d'incidents. Tous les déchets cytotoxiques de l'hôpital font objet d'un traitement particulier décrit dans les BPP⁹.

IV. LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

Au Maroc, la mise en place des Unités Centralisées de Préparations de chimiothérapies (UCPC) est récente dans les différents centres d'oncologie. Ces installations ont nécessité un budget important en termes de fonctionnement et de maintenance. Ainsi il nous a paru nécessaire d'effectuer un état des lieux du processus cytotoxique en :

- Estimant les dépenses liées au fonctionnement de l'UPC.
- Evaluant le coût réel d'une préparation de chimiothérapie pour une éventuelle réévaluation des taux forfaitaires appliqués à l'hôpital pour les patients sous chimiothérapie.
- Evaluant le coût de préparation par protocole donc par patient.



MATERIELS
ET METHODES

I. LE TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude de prévalence prospective réalisée à l'UCPC de l'Institut National d'Oncologie durant le mois de février 2015.

II. LES DIFFERENTS POSTES DE DEPENSES

La littérature⁶, la création et le fonctionnement de l'UPC ont permis d'identifier quatre principaux postes de dépenses répartis comme suit :

- le personnel** : les charges salariales
- les amortissements** : les investissements et équipements
- la maintenance** : l'entretien des différentes installations et équipements
- les charges variables**: les consommables, gestion des déchets et produits d'entretiens.

Les dépenses ont été réparties selon qu'elles constituent des charges fixes ou des charges variables. Elles tiennent compte des besoins humains et matériels de l'unité. Nous aboutissons donc au tableau ci-dessous:

Tableau X : Bilan des différents postes de dépenses de l'UPC.

Coûts fixes	
<i>Personnel</i>	-1 pharmacien -1 administratrice - 7 préparateurs -1 femme de ménage -1 agent de transport
<i>Amortissements</i>	-ZAC : amortie sur 10 ans -2 PSM : amortis sur 8 ans -Equipements : amortis sur 8ans -Matériel informatique : amorti sur 5 ans
<i>Maintenance</i>	-Maintenance des PSM, passe-plat monobloc, filtres et centrales d'air -Logiciel Win Hôpital -Consommation en eau, en électricité abonnement téléphonique et internet -Contrôles particulières -Contrôles microbiologiques : effectués par le laboratoire de Microbiologie du CHIS
Coûts variables : Fonctionnement	
<i>Consommables</i> : dispositifs médicaux, solutés massifs.... <i>produits d'entretien, registres..</i>	Consommation sur le mois de Février
<i>Gestion des déchets toxiques</i>	Prestataire extérieur ; comprend tous les déchets cytotoxiques de l'hôpital

III. LA METHODE DE COLLECTE ET D'ANALYSE DES DONNEES

Nous avons compté quotidiennement les consommables utilisés dans l'UPC, du dimanche 1^{er} au samedi 28 février 2015, en se basant sur les différents registres de traçabilité, par observation visuelle et aussi en interrogeant le personnel. Le nombre de préparations pour le mois de février était de 2604 pour 1795 protocoles, et celles annuelles : 33893 entre le 06 juin 2014 et le 05 juin 2015, soit la première année de fonctionnement de l'unité (tout type de préparation confondues).

Les autres coûts qui ne relèvent pas de la pharmacie ont été obtenu après demande auprès des services concernés.

➤ **Le salaire du personnel**

Nous avons tenu uniquement compte du salaire attribué par le CHIS pour le poste concerné. Ils tiennent compte de l'ancienneté et du grade. Nous avons volontairement choisi d'exclure les paramètres tels que les allocations familiales, dont ne dépendent pas le bon fonctionnement de l'UPC. La femme de ménage et l'agent de transport dépendant quand à eux d'un contrat avec un prestataire extérieur, nous avons estimé pour chacun d'eux que le montant des tâches qui leur incombaient au niveau de l'unité était de 1000 MAD.

➤ **Les entretiens et maintenance**

Il nous était impossible de connaître la consommation exacte en eau et en électricité de l'UPC car commune à l'hôpital. La comparaison avec les autres études n'était pas adaptée car elles utilisaient, pour les plus pertinentes, des isolateurs. Ainsi, nous avons établi un forfait de 200 MAD pour l'eau car les seules opérations qui nécessitent un besoin en eau sont le lavage des mains et le ménage. Quand à l'électricité, nous l'avons estimé à 25% de la moyenne de la différence entre les coûts des mois avant et après mise en place de l'UPC. Les

dépenses en abonnement téléphonique et internet n'ont pas été prises en compte car la ligne téléphonique dans l'UPC est interne à l'hôpital (pas la possibilité d'appeler en dehors) et la connexion internet est indépendante du nombre de postes connectés.

➤ **Le poste fonctionnement**

Le coût des registres et étiquettes pour la traçabilité ont été obtenu sur devis auprès d'un prestataire extérieur.

Concernant le consommable, les prix retenus étaient ceux des marchés en 2014.

➤ **Le choix des durées d'amortissements**

Ici, nous nous sommes référés à la littérature⁷⁰.

➤ **Méthode de calcul des coûts**

Pour estimer les coûts mensuels (ceux du mois de Février, soit 2604 préparations), nous avons rapporté ceux annuels au nombre de préparations.

L'opération est la suivante :

$$\text{Coût / préparation} = \frac{\text{coût annuel du poste de dépense}}{\text{nombre de préparations annuelles}} \text{ ou encore}$$

$$\text{Coût / préparation} = \frac{\text{coût Février du poste de dépense}}{\text{nombre de préparations Février}}$$

$$\begin{aligned} \text{Coût Février} &= \frac{\text{coût annuel du poste de dépense} \times \text{nombre de préparation Février}}{\text{nombre de préparation annuel}} \\ &= \frac{\text{coût annuel du poste de dépense} \times 2604}{33893} \end{aligned}$$

Le coût final de préparation a été obtenu après addition des coûts mensuels pour chaque poste de dépense.

Le coût spécifique de chaque préparation a été opéré selon qu'elle se trouvait conditionnée en poche ou en diffuseur. Pour cela, une distinction a été faite entre le matériel commun, celui spécifique à la préparation des pompes et celui spécifique à celle des poches.

Le calcul ne tient pas compte du coût des erreurs de préparations. En effet le taux d'erreur étant très faible $< 0,001$ de durant le mois de Février, il ne nous a donc pas paru nécessaire de l'inclure dans le calcul.

Aussi, nous avons volontairement omis de calculer le coût spécifique des préparations intrathécales car elles étaient peu, seulement au nombre de 4 sur 2604 préparations en Février 2015.

➤ La répartition des protocoles

Plusieurs protocoles sont réalisés au niveau de l'unité. Nous les avons classés selon qu'ils soient sous forme de poches ou de diffuseurs, et également en fonction de leur nombre. Nous avons identifié comme protocoles (qui étaient les plus prescrits) et indépendamment des molécules utilisées, ceux à : une poche ; deux poches ; trois poches ; une pompe ; une pompe et une poche ; une pompe et deux poches ; une pompe et trois poches.

➤ L'analyse statistique

Nous avons voulu estimer les dépenses annuelles de l'unité. Pour cela, nous avons effectué une analyse statistique en vue d'extrapoler notre consommation de Février au reste de l'année. Il fallait prouver que notre échantillon de 28 jours était représentatif d'une population annuelle de 365 jours.

Echantillon : mois de Février : n (taille) = 28 jours => 2604 préparations ;

m = 93/jour

Population : Année : N (taille) = 365 jours => 33 893 préparations ; $m_0 = 92,85$ /jour

Nous avons utilisé le test « t » de Student pour comparer les moyennes. Un seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

Nous avons conclut qu'il n'existait pas de différence significative entre les moyennes. L'échantillon était bel et bien représentatif de notre population annuelle. On peut en déduire que le nombre moyen de préparations journalières qui est de 93, reste constant tout au long de notre année. Par ricochet le coût de ces préparations reste également constant en considérant que les pratiques ne changent pas durant l'année en question.

Donc le coût de préparation de ces 28 jours a été multiplié par un facteur de **13,03** (soit $365/28$) pour chiffrer les dépenses annuelles.



RESULTATS

Tableau XI : Nombre de préparations journalières en Février 2015.

Date	Nombre de Préparations journalières
Dimanche 1^{er}	8
2	79
3	156
4	146
5	116
6	140
7	7
Dimanche 8	6
9	110
10	136
11	121
12	154
13	93
14	16
Dimanche 15	16
16	111
17	176
18	129
19	132
20	108
21	18
Dimanche 22	9
23	97
24	170
25	115
26	99
27	109
Samedi 28	27
Total	2604

Le nombre de préparation variait entre 8 et 176. On constate que les jours où il y a peu de préparations correspondent aux week-end ou jours fériés (moins de 20 préparations). Le maximum de préparations est réalisé entre le mardi, le mercredi et le jeudi de chaque semaine.

Tableau XII : Répartition des préparations annuelles par service.

Mois	PREPARATIONS			Total
	SERVICES			
	HDJ*	4 ^{ème} étage*	RCC-RTH*	
Du 06 JUIN 2014	1602	630	171	2403
JUILLET	1809	661	180	2650
AOUT	1749	665	206	2620
SEPTEMBRE	1870	692	211	2773
OCTOBRE	1811	589	209	2609
NOVEMBRE	1595	598	204	2397
DECEMBRE 2014	1954	743	247	2944
JANVIER 2015	1705	754	204	2663
FEVRIER	1772	638	194	2604
MARS	2209	688	201	3098
AVRIL	2464	620	229	3313
MAI	2245	677	221	3143
Au 05 JUIN 2015	504	135	37	676
TOTAL	23 289	8 090	2 514	33 893

Source : Données du registre de l'UPC.

HDJ* : Hôpital De Jour ; RCC* : Radio-Chimio-Concomitant ; RTH* : Radiothérapie

Le nombre de préparations annuelles était de 33 893 pour la première année de fonctionnement de l'UPC, soit du 06 juin 2014 (début d'utilisation) au 05 juin 2015(hors essais thérapeutiques et préparations pour l'hôpital Avicenne). Entre le 01 et le 05 juin 2015, 676 préparations ont été réalisées.

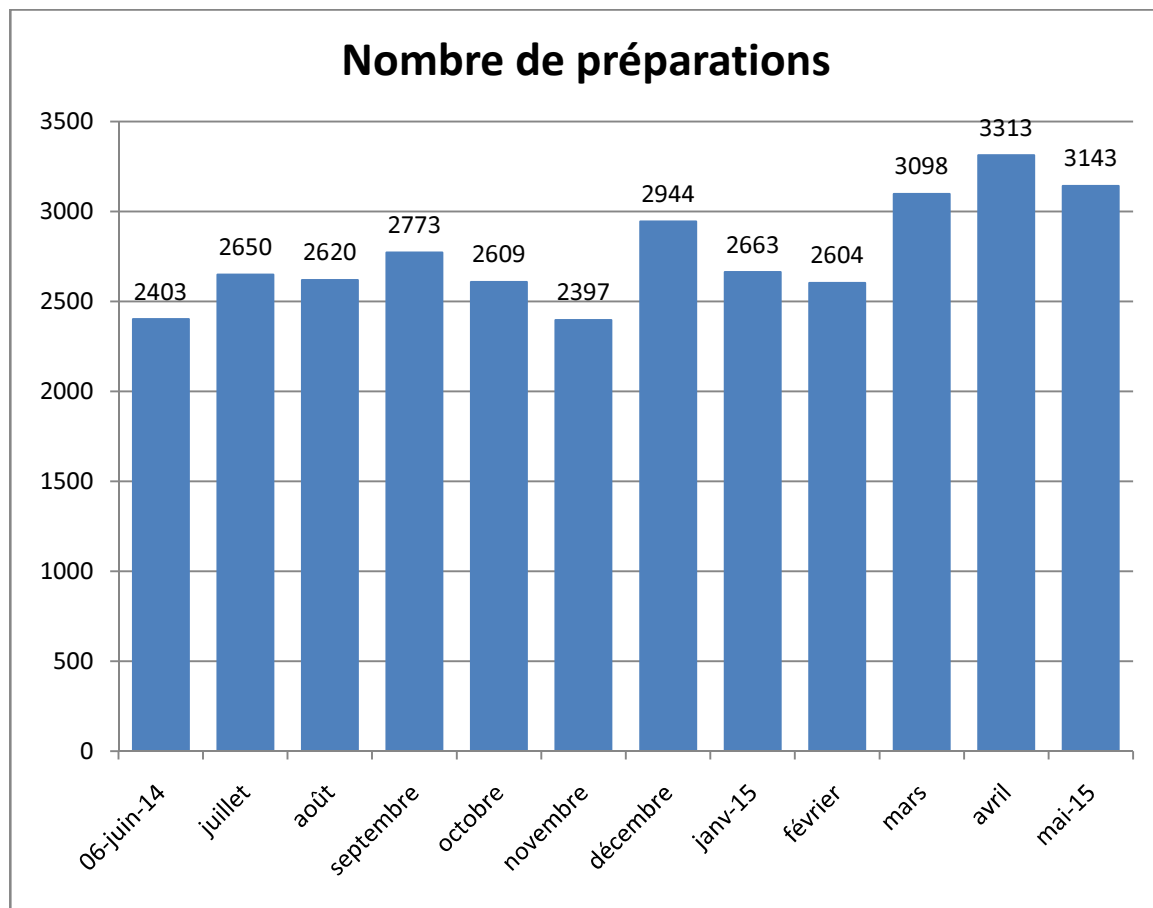


Figure 5 : histogramme de la répartition annuelle des préparations de l'UPC.

On constate que le nombre de préparations varient selon les mois. Le pic se situe en Avril 2015 avec 3313 préparations.

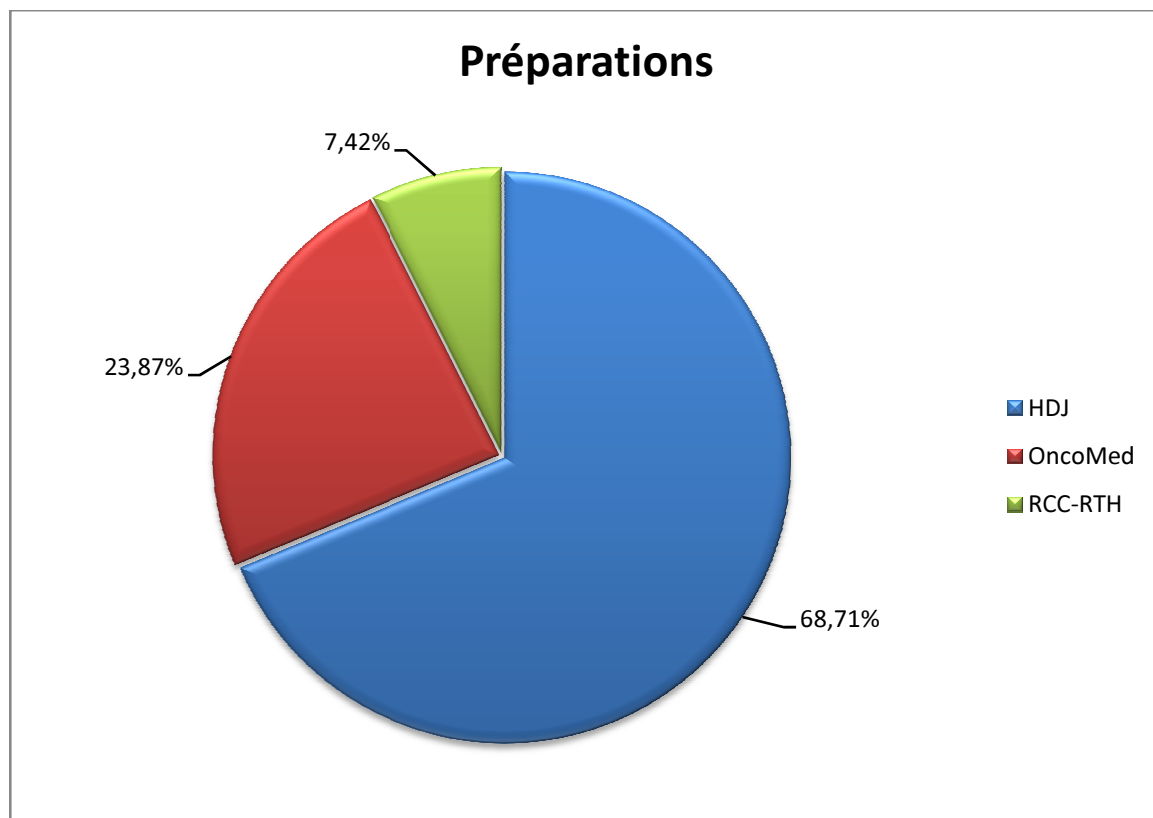


Figure 6 : Proportion des préparations en pourcentage et par service.

Le diagramme révèle que les 2/3 des préparations réalisées sont destinées uniquement à l'HDJ contre près du quart pour l'hospitalisation au 4^{ème} étage. Très peu de préparations sont effectuées pour le service de radiothérapie.

Tableau XIII : Quantité de consommables utilisés durant le mois de Février 2015.

	ARTICLES	QUANTITE
MATERIEL SPECIFIQUE A LA PREPARATION DES POCHEs	SERINGUE 10cc	75
	SERINGUE 20cc	323
	SERINGUE 50cc	46
	AIGUILLE G18	588
	PERFUSUEUR A SERUM	157
	POCHE 250ML GLUCOSE	565
	POCHE 500ML	1943
	POCHE 100ML ISOTONIQUE	37
	TOTAL PERTES	6 poches 500 ml Vidées
MATERIEL COMMUN	LAVETTE MICROFIBRE	51
	LINGETTE DE NETTOYAGE	72
	CHAMPS STERILE	33
	KIT D'HABILLAGE CYTOTOXIQUE	41
	BLOUSE STERILE	74
	LUNETTES	1
	MASQUE FPP2	74
	CALOT	88
	MANCHETTTEs DE PROTECTION	23
	SURCHAUSSES	82
	PAIRE GANTS STERILES	75
	PAIRE GANTS CYTOTOXIQUES	23
	SAC DE TRANSPORT OPAQUE	800
	BOITE DE GANTS PROPRES (100)	18
BOITE MASQUES CHIRURGIE (50)	2	
MATERIEL SPECIFIQUE A LA PREPARATION DES POMPES	TOTAL POCHEs POUR PREPARATION DES POMPES	55 poches 250ml
	SERINGUE DE 20cc	55
	TOTAL DIFFUSEURS POUR 5-FU	55
	TOTAL POCHEs PREPAREEs	2545
	TOTAL SERINGUES 5cc	4
	TOTAL PREPARATIONS	2604
	TOTAL PROTOCOLES	1795
	TOTAL PRIX ARTICLES	95 472,73 MAD

Tableau XIV : Répartition des coûts de fonctionnement de l'UPC.

	Coût Annuel	Coût mois de février	Coût par préparation
<i>Coûts fixes en MAD TTC*</i>			
<u>Charges salariales</u>	–	77 140,47	29,62
<u>Entretiens et maintenances</u> PSM, passe-plat, groupe d'eau glacée, armoire d'air, filtres, Contrôles particuliers	202 960	15 593,42	5,99
Electricité et eau	–	3 420	1,31
Logiciel Win Hôpital	42 000	3 226,86	1,24
<i>total</i>	–	22 240,28	8,54
<u>Amortissements</u>			
ZAC : 10 ans	93 500	7 183,60	2,76
Passe-plat monobloc : 8 ans	31 650	2 431,67	0,93
2 PSM : 8 ans	40 500	3 111,61	1,19
Equipements : 8 ans	6 606,25	507,55	0,19
Matériel informatique : 5 ans	2 440	187,46	0,07
<i>total</i>	–	13 421,89	5,15
<i>Coûts variables en MAD TTC* : <u>fonctionnement</u></i>			
Consommables	–	95 690,78	36,75
Produits d'entretiens	–	374,20	0,14
Registres, papier pour étiquète...	–	1 030	0,40
Gestion des déchets	–	4 442,59	1,70
<i>total</i>	–	101 537,57	39,00
<u>TOTAL</u>		<u>214 340,21</u>	<u>82,31</u>

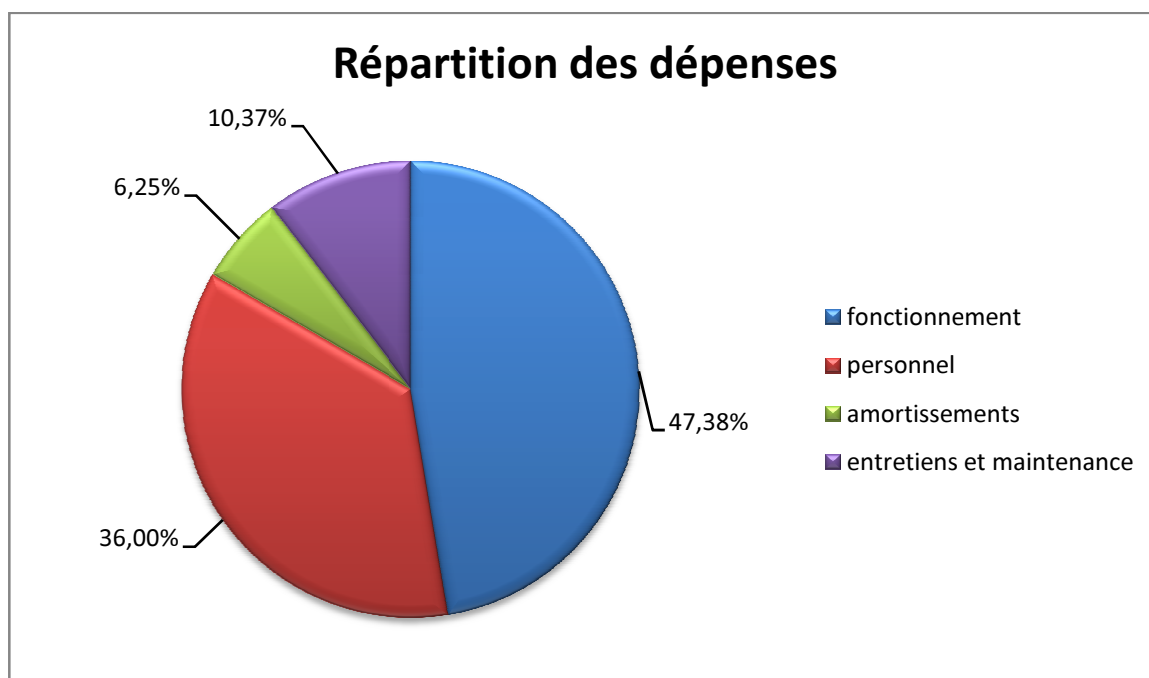


Figure 7 : Répartition des dépenses en pourcentage en fonction du poste de dépense.

Le poste « charges variables » occupe à lui seul près de la moitié des dépenses. Il est suivi des masses salariales. La somme des frais en amortissements + maintenance ne représente qu'un peu plus du quart des dépenses.

Analyse statistique

Pour 214 340,21 MAD de dépenses mensuelles, on peut en déduire par extrapolation que les dépenses annuelles s'élèvent à environ : 2 792 852,936 MAD.

Selon le type de préparation, on obtient pour le mois de février:

Tableau XV : Coût de préparation en fonction du type de préparation.

POSTES DE DEPENSES	DIFFUSEURS	POCHES
<u>Charges communes</u>		
Personnel	77 140,47 MAD	
Entretiens et maintenance	22 240,28 MAD	
Amortissements	13 421,89 MAD	
Fonctionnement commun	60 545,29 MAD	
	Total = 173 347,93 MAD, soit 66,57 MAD/préparation	
<u>Charges spécifiques</u>	<u>Pour 55 pompes</u>	<u>Pour 2545 poches</u>
Fonctionnement spécifique	16 040,2 MAD soit 291,64 MAD/pompe	24 776,12 MAD soit 9,73 MAD/poche
COUT PAR PREPARATION	358,21 MAD	76,30 MAD

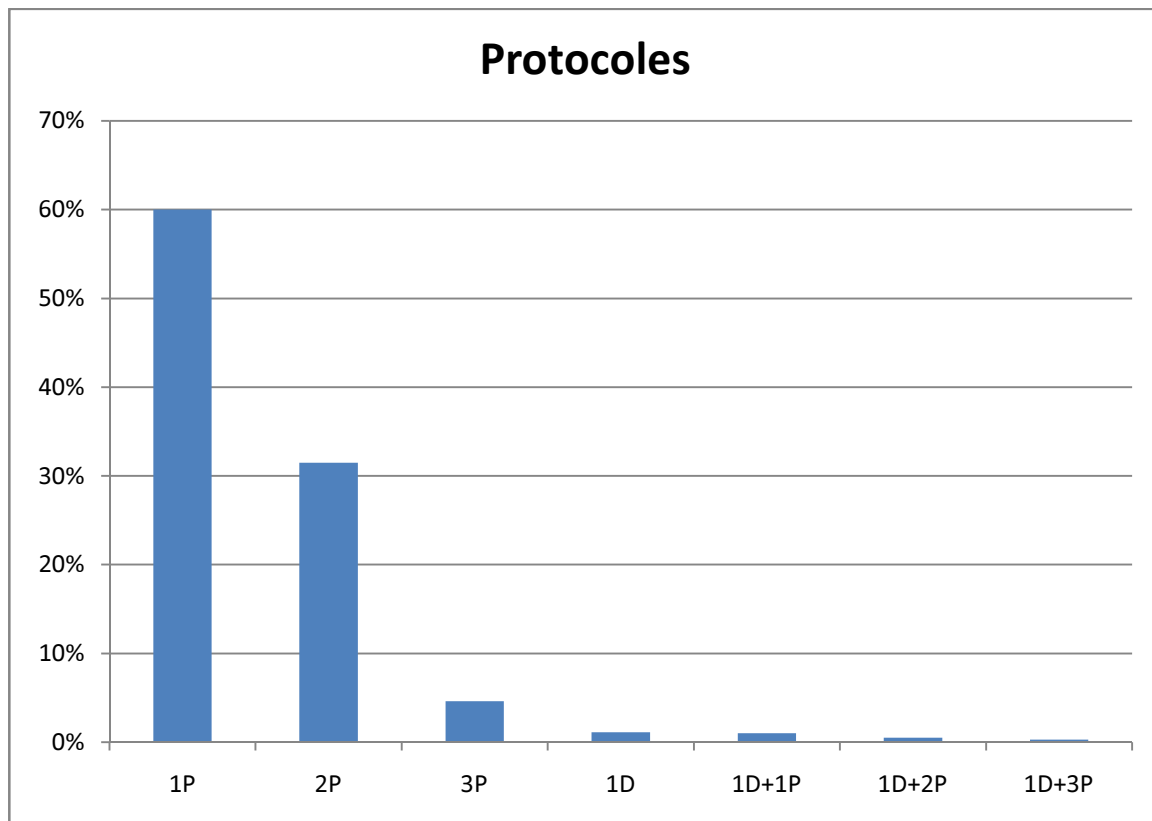
Le coût de préparation de la pompe est environ 5 fois (4,5) plus élevée que celle de la poche.

Tableau XVI : Quelques exemples du coût en fonction du type de protocole.

TYPES DE PROTOCOLE	QUELQUES EXEMPLES DE PROTOCOLE	COÛT DU PROTOCOLE EN MAD	POURCENTAGE DU PROTOCOLE EN FEVRIER
PROTOCOLES A 1 POCHE	-docétaxel -5-fu -cisplatine	76,30	60%
PROTOCOLE A 2 POCHES	-AC 60 (doxorubicine + cyclophosphamide) -(paclitaxel + carboplatine) -(etoposide + cisplatine)	152,60	31,5%
PROTOCOLE A 3 POCHES	- FEC 100 (doxorubicine + cyclophosphamide + (5- fluorouracile) - API (Doxorubicine + cisplatine + ifosfamide) - (doxorubicine+ cyclophosphamide + rituximab)	228,90	4,6%
PROTOCOLE A 1 POMPE	-(5-fu)	358,21	1,1%
PROTOCOLES A 1 POMPE ET 1 POCHE	-FUFOL (5-Fu en pompe + 1folinate)	434,51	1%
PROTOCOLES A 1 POMPE ET 2 POCHES	-(5-Fu en pompe + 1folinate + cisplatine)	510,81	0,5%
PROTOCOLES A 1 POMPE ET 3 POCHES	-(5-Fu en pompe + folinate + oxaloplatine + 5-fu en poche)	587,11	0,3%

Le coût du protocole varie entre 76,30 et 587,11 MAD selon qu'il est conditionné en poche ou en diffuseur.

Les protocoles à 1poche sont les moins chers et représentent plus de la moitié des protocoles réalisés. Ils sont suivis par ceux à 2 poches, environ le tiers des protocoles totaux. Enfin arrivent les protocoles à pompes qui sont les plus coûteux et nettement moins nombreux.



P : poche ; D : diffuseur (pompe)

Figure 8 : Proportion en pourcentage des différents types de protocoles.

La mono-médication en poche souple représente la plus grande part des protocoles réalisés. Plus de 90% des protocoles sont conditionnés en poches souples contre moins de 5% pour les diffuseurs.



Il s'agit de la première étude réalisée au Maroc, évaluant les dépenses liées au fonctionnement d'une unité centralisée de préparation des chimiothérapies et permettant de connaître le coût réel d'une préparation hors PA. L'intérêt de la centralisation n'étant plus à démontrer^{5, 6} et vu l'investissement énorme qu'elle demande, il nous a paru intéressant d'évaluer le coût de la préparation. A l'heure actuelle, les différents tarifs forfaitaires appliqués à l'institut ne tiennent pas compte des frais de préparations. En effet, ces forfaits qui varient d'un service à l'autre, d'une catégorie de patients à une autre ou encore selon le type de cancer ; comprennent la consultation, les honoraires des Médecins, les soins infirmiers... mais pas la préparation. Les dépenses pour le mois de Février s'élevaient à 214 340,21 MAD. Le coût de la préparation pendant cette période était de : 82,31 MAD. En extrapolant à une année après la mise en place de l'UCPC, les dépenses annuelles s'élevaient à 2 792 852,936 MAD.

La littérature a permis d'identifier 4 principaux postes de dépenses qui étaient le personnel, les entretiens et maintenance, les amortissements (équipements et investissements) et le fonctionnement.

Les coûts en personnel constituent environ 36% de nos dépenses. Il faut noter que le nombre de personnes affectées à l'unité ne dépend pas du nombre de préparation effectuées ou encore du temps nécessaire pour chaque préparation, comme c'est le cas dans beaucoup d'étude. Ce résultat est comparable à celui de Chauvin et al⁵⁷ ; 33% malgré une différence méthodologique, mais inférieur à celui de la plupart des études publiées où les charges salariales constituent le principal poste de dépense : 63,6% pour Legat et al⁵, 69% pour Rohrbach et al⁶ et 75% pour Galy et al⁷⁰. Nos résultats ne vont pas dans leur sens car le calcul des masses salariales dans leurs études a été fait à

partir d'indices moyens (donc théoriques). Une autre explication est que ces études ont été faites dans des pays développés, donc où le salaire pour les mêmes postes est bien plus élevé qu'au Maroc. De plus nos préparateurs sont des IDE et non des pharmaciens.

Le poste fonctionnement occupe à lui tout seul 47,38% de la préparation avec 44,64% uniquement pour le consommable. Ceci s'explique par nombre élevé de préparations dans notre unité, ce qui entraîne une consommation importante en matériel et aussi parce qu'il inclut le coût élevé des diffuseurs que nous utilisons au niveau de l'hôpital contrairement aux auteurs cités précédemment. Un autre aspect est que l'unité ne dispose pas de poches de sérum NaCl à 0,9% à 250 ml. Nous utilisons des poches de 500ml NaCl à 0,9% que nous vidons de moitié. Une augmentation de ce pourcentage est également dû au fait que le coût du traitement des déchets est sur estimé ici, car il prend en compte tous les déchets cytotoxiques de l'hôpital et pas ceux spécifiques à l'UPC uniquement.

Le poste amortissement correspond à 6,25% des dépenses. Ce résultat est comparable à l'étude de Galy et *al*⁷⁰ qui a estimé les besoins théoriques de l'UPC en fonction du nombre de préparations. Pour 30 000 préparations annuelles, le coût en amortissements constituait 6% du coût moyen de la préparation. Il faut savoir que l'activité annuelle influence directement les résultats car les coûts en maintenance et investissements sont répartis entre les préparations. Les dépenses ici dépendent donc du nombre de préparation, de la durée d'amortissement choisie et aussi du type d'installation PSM ou isolateur.

Les dépenses en entretiens et maintenances sont estimées à 10,37% dans notre étude. Il nous a été difficile d'établir une comparaison avec la littérature car la plupart des études ont été faites avec des isolateurs.

Le coût moyen d'une préparation dans notre UPC est de 82,31 MAD soit environ 7,60 €. Ce coût est très inférieur à celui de différentes études publiées : 19,27 € pour Légarat *et al*⁵, 27,55 € pour Chauvin *et al*⁵⁷, 28,98 € pour Galy *et al*⁷⁰ (pour une unité à 30 000 préparations). Cela se comprend : notre unité possède un très grand nombre de préparations annuelles comme énoncé précédemment. En effet, plus il y a de préparations, plus le coût baisse^{58, 70}. Aussi nos marchés sont obtenus par système d'appels d'offre ; ce qui peut entraîner une variation des coûts d'un pays à un autre. La différence de salaire, d'équipements et l'absence des frais relatifs aux différents contrôles justifient ce coût.

Les coûts de chaque protocole ont été calculés selon leur nature. Ils variaient entre 82,31 et 587,11 MAD. Les plus coûteux étaient les polymédications qui utilisaient un diffuseur et 3 poches : 587,11 MAD mais elles étaient les moins nombreuses (0,3% des protocoles). La mono-médication qui utilise une seule poche est la plus prescrite (60% des protocoles) et possède le coût le plus bas : 76,30 MAD. Elle est suivie des protocoles à 2 poches (31,5%) à 152,60 MAD.

Il existe plusieurs limites à notre étude. En effet le coût relativement bas de la préparation est principalement dû au fait que les calculs ne prennent pas en compte ceux des contrôles microbiologiques car effectués gratuitement par le laboratoire de microbiologie du CHU Ibn Sina, et certains aspects tels que les contrôles d'uniformité de teneur ou les contrôles analytiques sur les préparations qui sont de plus en plus pratiqués pour renforcer la démarche qualité.

Concernant le poste fonctionnement, le coût des consommables est quand à lui sous-estimé car certains matériels coûteux tels que les « spike » (pour la préparation en système clos) n'étaient pas utilisés dans l'UPC au moment de l'étude, bien que présents dans les procédures.



**CONCLUSION ET
PERSPECTIVES**

Notre étude a été réalisée à l'Institut National d'Oncologie de Rabat, un hôpital accueillant des patients aussi bien en ambulatoire que pour hospitalisation. Pour limiter les expositions professionnelles aux anticancéreux et pour garantir un traitement de qualité au patient, l'institut s'est doté d'une Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies.

Ce travail est consacré à la préparation des diffuseurs portables et des poches durant la première année de fonctionnement de l'UCPC. Il a permis de retracer le circuit du médicament au niveau de l'unité et d'évaluer les dépenses nécessaires à son bon fonctionnement. Le fonctionnement de l'unité exigeant un budget important ; à travers la littérature et notre propre expérience, nous avons constaté que les dépenses nécessaires au fonctionnement de l'UPC se divisaient en quatre grands postes à savoir : les charges salariales, les coûts en maintenance, les amortissements et enfin, les dépenses variables, qui sont fonction du nombre de préparations et qui, occupaient la plus grande part du coût final de préparation.

Cette étude nous a permis de chiffrer les dépenses liées au fonctionnement de l'unité et d'évaluer le coût réel de la préparation, et, en fonction du type de préparation. L'estimation de ce coût permettra une meilleure compréhension de la tarification forfaitaire de la prestation médicale actuelle pour les patients sous chimiothérapie, car ce forfait n'inclut pas les frais en préparation. Elle propose donc un modèle de base à l'hôpital et aux décideurs de santé, en cas de réévaluation des différents forfaits appliqués présentement, et également, pour une meilleure répartition du budget de l'hôpital. Finalement aux professionnels de santé, ce travail pourrait servir d'exemple pour la mise en place d'autres UCPC aussi bien au Maroc que partout ailleurs en Afrique.



PROTOCOLES ANTICANCEREUX EN 2014 (liste non exhaustive*).

LOCALISATION	NOM	PROTOCOLE	CYCLES	NOMBRE DE CAS
SEIN	FEC100	Epirubicine 100mg/m ² , 5 Fu 500mg/m ² , cyclophosphamide 500mg/m ²	3	900
SEIN	—	Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg tous les 21J	18	230
SEIN	—	Docetaxel (100mg/m ²), tous les 21 jours	6	250
COL	—	Cisplatine 40 mg/m ² hebdomadaire	5semaines	600
ESTOMAC	Fufo1	5FU 425 mg/m ² + acide folinique 20 mg/m ² /j de J1 à J5	5	20
POUMON	—	Paclitaxel : 220mg/m ² J1 + carboplatine AUC 6 + Bevacizumab 15mg/kg (tous les 21 jours)	6	100
ENDOMETRE + OVAIRE	—	Paclitaxel 175mg/m ² + Carboplatine AUC 5	6	145
LMNH B	R-CHOP	Rituximab 375mg/m ² +Cyclophosphamide 750 mg/m ² + Vinchristine 2mg + Doxorubicine 50 mg/m ² + Prednisone 100mg/m ² , (toutes les 3 semaines)	8	180
TESTICULE	BEP	Bléomycine 30mg J1-J8-J15 + Etoposide 100 mg/m ² (x 5j) + Cisplatine 20 mg/m ² (x 5j) (tous les 21 jours)	4	40
PROSTATE	—	Docetaxel 75 mg/m ² (toutes les 3 semaines)	6	10
SARCOMES	AI	Ifosfamide 1800 mg/m ² J1 à J5, MESNA 1800 mg/m ² J1 à j5 et doxorubicine 60mg/m ² J1	6	70



RESUME

Titre : Coût de fonctionnement d'une Unité Centralisée de Reconstitution des cytotoxiques.

Auteur : Zeynab M. DIARRA

Mots-clés : Coût- Préparation-Centralisation-Cytotoxiques-Chimiothérapies.

OBJECTIF : Le forfait actuel de la prestation médicale pour la chimiothérapie à l'Institut National d'Oncologie (INO), ne comprend pas les frais de préparation. Il s'agissait donc pour nous d'estimer le coût de fonctionnement de l'Unité Centralisée de Préparation des chimiothérapies(UCPC) et d'évaluer le coût réel d'une préparation de chimiothérapie (hors principe actif) en vue de réévaluer cette tarification forfaitaire. **MATERIELS ET METHODE** : Il s'agit d'une étude de prévalence prospective réalisée entre 01 et 28 février 2015 à l'INO de Rabat. Les quatre postes de dépenses liés au fonctionnement de l'UCPC étaient : le personnel, la maintenance, les amortissements et les charges variables. **RESULTATS** : Le coût de fonctionnement mensuel de l'UCPC était de 214 340,21 MAD pour 2604 préparations. Les principaux postes de dépenses étaient le fonctionnement qui coutait 101 537,57 MAD soit 47,38% (avec le consommable qui occupait 44,64% des dépenses totales) et la charge salariale 77 140,47 MAD soit 36% du coût total. La préparation s'élève 82,31 MAD soit 7,60 €. **CONCLUSION** : Cette étude nous propose un modèle pour une meilleure distribution du budget de l'hôpital et nous renseigne sur le coût de la préparation en cas de réévaluation du forfait de la prestation médicale. Elle peut également servir d'exemple aux professionnels de la santé pour la création et le fonctionnement d'autres UCPC.

SUMMARY

Title : Operating cost of a centralised cytotoxic drug reconstitution unit

Author : Zeynab M. Diarra

Key-words : Cost-Preparation-Centralisation-Cytotoxic-Chemotherapy.

OBJECTIVES : The actual flat rate for the medical benefit at the National Oncology Institute (NIO) of Rabat doesn't include the preparation cost. So the aim of this study was to estimate the functioning cost of a Chemotherapy Preparation Centralized Unit (CPCU) and evaluate the real cost of a chemotherapy preparation (excluding drug cost) in order to reevaluate this medical benefit flat rate. **METHODS** : This is a cross-sectional study performed between the 01 and the 28 february 2015 at the NIO of Rabat. The four items of expenditure related to the functioning were: the staff salary, the maintenance, the depreciation cost and the variable expenses. **RESULTS** : The monthly operation cost of the CPCU was 214 340,21 MAD for 2 604 preparations. The main expenditure items was the variable expenses which was costing 101 537, 57 MAD (47,38%) with the consumable which occupied 44,64% of the total expenditure. The salary costs was 77 140,47 MAD (36% of the total cost). The cost per preparation was 82,31 MAD or 7,60 €. **CONCLUSION**: This study proposes a model for a better distribution of the hospital budget and informs us on the preparation cost in case of reevaluating the medical benefit flat rate. It can also serve as an example to healthcare professionals for the creation and operation of other CPCU.

ملخص

العنوان : تكاليف تشغيل وحدة مركزية لتكوين أدوية مضادة للسرطان

الكاتبة : ديارا م. زينب

كلمات المفاتيح : التكاليف، مركزية، إعداد، أدوية مضادة للسرطان

الأهداف

حالياً، لا يتضمن مجموع تكاليف العلاج الكيميائي للسرطان بالمعهد الوطني للتكنولوجيا بالرباط كلفة المستحضر الدوائي المستخدم. وعلى هذا الأساس ركزت هذه الدراسة على البحث في كيفية وضع تقدير تكلفة تشغيل الوحدة المركزية وتقييم التكلفة الحقيقية لإعداد مستحضر من العلاج الكيميائي (بدون المادة الفعالة) بهدف إعادة تحديد قيمة التكلفة النهائية للعلاج الكيميائي.

الآليات والطرق

لقد اجرينا دراسة تطلعيه، تم القيام بها بين 01 و28 فبراير 2015 في المعهد الوطني للتكنولوجيا بالرباط. العناصر الأربعة المتعلقة بسير عمل الوحدة هي :

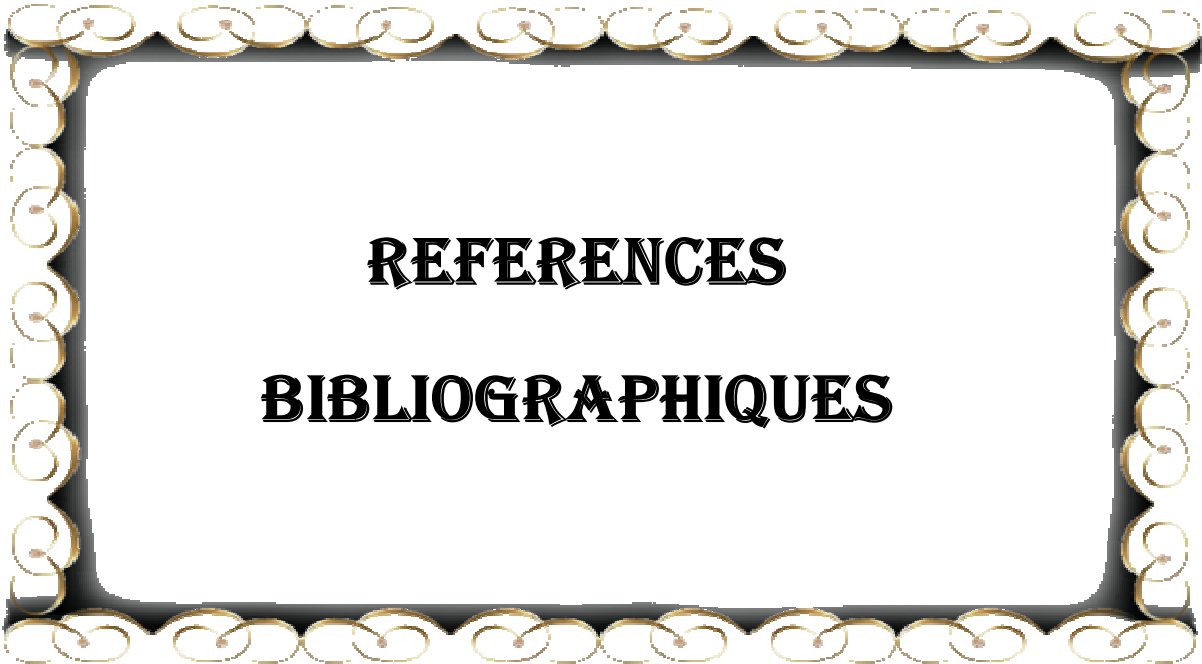
النفقات، الاستهلاك، النفقات المتغيرة (التشغيل)، الموظفين، المقابلات والصيانة.

النتائج

كانت التكلفة الشهرية لتشغيل 214 340,21 درهم مغربي مقابل 2 604 مستحضر دوائي. كانت عناصر الإنفاق الرئيسية هي تشغيل الوحدة حيث تطلب 101537,57 درهم أي حوالي 47,38% (مع الاستهلاك الذي يحتل 44,64% من مجموع النفقات)، التكاليف الأجور 77 140,47 أي 36% من التكلفة الإجمالية. الإعداد الواحد يبلغ 82,31 درهم.

الخلاصة

توضح هذه الدراسة أن استهلاك الوحدة المركزية لإعداد العلاج الكيميائي يعتمد على مدى نشاطها. وتقدم لنا نموذج لتوزيع أفضل للميزانية المستشفى، كما تمكننا من تحديد قيمة المستحضر الدوائي في حالة إعادة احتساب قيمة التكلفة الإجمالية للعلاج إضافة إلى إنها تحدد المكان الذي تشغله هذه الإعدادات داخل العروض الطبية. كما يمكن أن نأخذ كمثال لمهني الصحة من أجل إنشاء وتشغيل وحدات أخرى.



1. Plan national de prévention et de contrôle du cancer 2010-2019, Maroc.
2. J.-F Morère, F. Mornex, et Soulières D. Thérapeutiques du cancer. *Edition Springer* 2011. p3-111.
3. Cazin JL, Favier B, Ferrari S, Latour JF, Merlin C. Alors, hotte ou isolateur ? Compte rendu de l'atelier de la SFPC du 13 septembre 2000, *Journal de la Pharmacie clinique* 2001 ; vol20, N°2, p88-92.
4. Martin F, Legat C, Coutet J, et al. Maîtrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance-qualité. *Bulletin du Cancer* 2004 ; vol91, N°12, p972-976.
5. Legat C, Limat S, Coutet J, D'attoma F, Woronoff-Lemsi M.C. impact économique de la préparation centralisée des anticancéreux. *Journal de la Pharmacie Clinique* 2003 ; vol22, N°3, p181-185.
6. Rorhbach P, Collinot JP, Art A, Dehove M. Reconstitution centralisée des cytotoxiques en isolateur : incidence économique. *Journal de Pharmacie Clinique* 1999 ; Vol 18, N°4, p273-276.
7. Bonnes pratiques de préparation, Bulletin officiel n° 2007-7 bis. Ministère de la santé, de la Jeunesse et des Sports. Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé.
8. <http://www.larousse.fr> (consulté en août 2015)
9. <http://www.who.int> (consulté en août 2015)
10. Lubin JH, Blot WJ, Berrino F, Flamant R, Gillis CR, Kunze M et al. Patterns of lung cancer risk according to type of cigarette smoked. *International Journal of Cancer* 1984 ; vol33, N°5, p569-576.
11. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2004 ; vol350, N°13, p1328-1337.

12. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology* 1999 ; vol189, N°1, p12-19.
13. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; vol87, N°11, p796-802.
14. Wooster R., Weber B.I., Breast and ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003; vol348, N°23, p2339-2347.
15. Plumridge, R. J., Sewell G. J. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2001 ; Vol 58, N°18, p1760-1764.
16. Du Bois D., Du Bois E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *the Archives of Internal Medicine* 1916 ; vol17, N°6_2, p863-871.
17. Boyd E, Scammon R.E., Lawrence D. The Determination of Surface Area of Living Children. *Proceedings of the Society for Experimental Biology Medicine* 1930 ; vol27, N°, 445-449.
18. Mosteller R. D. Simplified calculation of body-surface area. *The New England Journal of Medicine* 1987 ; vol317, N°17, p1098.
19. Gehan E. A., George S. L. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemotherapy Reports* 1970 ; vol 54, N°4, p225-235.
20. Haycock G. B., Schwartz G. J., Wisotsky D. H. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *Journal of Pediatrics* 1978 ; vol 93, N°1, p62-66.

21. Cours de pharmacologie 2^{ème} année. Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, 2012-2013.
22. Moule, R. N.; Hoskin, P. J. : Non-surgical treatment of localised prostate cancer. *Surgical Oncology* 2009 ; vol18, N°3, p255-267.
23. Giap H., Tripuraneni P. : Vascular brachytherapy. *Brachytherapy. Applications and Techniques* 2007 ; Philadelphia: LWW.
24. Gerber D. : Targeted therapies : A New Generation of Cancer Treatments. *American Family Physicians* 2008 ; vol77, N°3, p311-319.
25. Choix méthodologique pour l'évaluation économique à la Haute Autorité de Santé, 2011.
26. Rice D, MacKenzie E, et al : Cost of injury in the United States: A report to Congress. San Francisco, CA: Institute for Health & Aging, University of California and Injury Prevention Center, The Johns Hopkins University, 1989, 324p.
27. Launois R. : Un coût, quel coût ? *Journal d'Economie Médicale* 1999, vol17, N°1, p77-82.
28. Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Macleod CM (Ed). Symposium held at New York Academy of Medicine, New York, New York, 1948. New York: Columbia University Press, 1949, pp. 191-205
29. Marilyn Bergner, Ruth A. Bobbitt, William E. Pollard, Diane P. Martin, Betty S. Gilson : The Sickness Impact Profile: Validation of a Health Status Measure. *Medical Care* 1976 ; Vol14, N°1 p57-67.
30. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, revue d'évaluation sur le médicament-Cytotoxiques : utilisation pratique ,2002.

31. Institut National de la Recherche Scientifique ND 2201-193-03, Postes de sécurité microbiologique Poste de sécurité cytotoxique, Cahiers de notes documentaires- hygiène et sécurité du travail-N°93,4^{ème} trimestre 2003, p37-52.
32. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières. Ministère de l'Emploi et la solidarité, Ministère Délégué à la Santé. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins 2001.
33. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *The Lancet*, 1979; vol1, N°28, p1250-1251.
34. Favier B., Gilles L., Desage M., Latour J.F. Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers. *Bulletin du Cancer* 2003; vol90, N°10, p 905-909.
35. Limat S. : Risque iatrogène lié à la préparation des médicaments cytotoxiques en unité centralisée. CHU de Basançon.
36. Princet I. Préparation des anticancéreux, CHU de Poitiers, 2012.
37. Sessink P.J. environmental contamination and assesement of exposition to anti neoplastic agent by detyermination of cyclo in urine of pharmacy technician : is skin absorption an important exposure route. *Archives of Environmental Health* 1994 ; vol49, N°3, p165-1969.
38. Boufercha R., Martin f. Evaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques à l'hôpital de la Timone, CHR de marseille 2011.
39. Suspiro A., Prista J. Biomarkers of occupational exposure to anticancer agents: A minireview. *Toxicology Letters*, 2011 ; vol207, N°1, p 42–52.

40. Touzin K., Bussi eres J.F., Langlois E., Lefebvre M., Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *The Annals of Occupational Hygiene* 2008 ; vol52, N  8, p 765-771.
41. Sessink, Connor T.H., Anderson R.W. Surface contamination with antineoplastic agent in 6 cancers treatment in Canada and the US. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1999, vol56, N 14, p1427- 1432.
42. Bobin-Dubigeon C., Amiard M., Percheron C., et al. A New Validated Wipe-Sampling Procedure Coupled to LC–MS Analysis for the Simultaneous Determination of 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide in Surface Contamination. *Journal of Analytical Toxicology* 2013; vol37, N , p433-439.
43. J.-F. Bussi ere, P.J.M. Sessink, S. Prot-Labarthe, Larocque D. Occupational exposure to cytotoxic drugs in a hospital pharmacy. *Archives des Maladies Professionnelles de l'Environnement* 2006; vol 67, N , p880-888.
44. Valanis B., Vollmer W., Labuhn K., Glass A. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm* 1993 ; vol50,  3, p55-62.
45. Pamela A Ratner, John J Spinelli, Kris Beking, Maria Lorenzi, Yat Chow, Kay Teschke, Nhu D Le, Richard P Gallagher and Helen Dimich-Ward. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nursing* 2010, vol9, N 15, p 1-11.

46. Torsten Skov, Birgit Maarup, Jorn Olsen, Mikael Rorth, Hanna Winthereik, Elsebeth Lyngé : Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *British Journal of Industrial Medicine* 1992; vol49, N°12, 855-861.
47. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung LW et al. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and foetal loss in nurses, the *New England Journal of Medicine* 1985 ; vol313, N°19, p1173-1178.
48. Lawson C., Rocheleau C., Whelan E., Lividoti Hibert E. and al: Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; vol206, N°4, p 327.e1-8.
49. Stucker I, Caillard JF, Collin R et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drug, *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1990 ; vol162, N°2, p102-107.
50. Hemminki K., Kyyrönen P., Lindbohm M.L. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1985; vol39, N°2, p141-147.
51. Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. : Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *The Lancet* 1993 ; vol34, N°8854, p1169-1171.
52. Toxicité professionnelle des Ac monoclonaux. Institut National de la Recherche Scientifique 2013.
53. J.-M. Descoutures, Reconstitution des chimiothérapies Anticancéreuses. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2006, vol64, N°1, p7-16.

54. Pinguet P, Canal P, Favre G, Verdier A, Soula G, Carton M. Expérience de préparation centralisée des anticancéreux : conséquences économiques. *Journal de Pharmacie Clinique* 1990 ; vol9, N°1, p55-60.
55. Augry F, Iltis A, Letellier D. Evaluation de l'économie réalisée au sein d'une unité centralisée de fabrication des médicaments cytotoxiques destinés à la voie parentérale. *Journal de Pharmacie Clinique* 1996; vol15, N° p12-14.
56. Paoletti R.D., Csey E.W. Reducing costs through centralization and standardization of an IV admixture program. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2000 ; vol57, N°12, p1147-1149.
57. Chauvin B., Camus M., Phung-nguyen T., Rieutord A., Brion F. Standardisation du coût des préparations injectables de médicaments cytotoxiques et antiviraux injectables en unité centralisée. *Le Pharmacien Hospitalier* 2007 ; vol42, N°170, p127-133.
58. Brixner D.I., Oderda G.M., Nickman N.A., Beveridge R., Jorgenson J.A.. Documentation of a chemotherapy infusion preparation costs in academic and community-based oncology practices. *Journal of the National comprehensive Cancer Network* 2006 ; vol4, N°3, p197-208.
59. Article L5126-5 du Code de la Santé publique français.
60. <http://www.iso.org> (consulté en août 2015)
61. Système qualité Pharmaceutique ICH Q10. Agence Nationale de Sécurité du Médicament 2013.
62. Bonnes Pratiques de Fabrication. Agence Nationale de sécurité et du Médicament 2011.
63. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

64. Recommandations S.F.P.O (société française de pharmacie oncologique), Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique, 2012.
65. Recommandation S.F.P.O sur le circuit des médicaments de thérapie innovante (MTI), 2015.
66. Administration continue du 5-fu à domicile, Hôpital Maisonneuve Rosemont, centre affilié à l'Université de Montréal, 2007.
67. Prescrire Rédaction. Intrarachidiennes et épidurales : des voies d'administration à haut risque. *Rev Preocr* 2003 ; 23 : 591-602
68. Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de sante 2002. Centre de Coordination et de Lutte contre les Infections Nosocomiales CCLIN.
69. CytoFast Elite, Caractéristiques techniques du fabricant.
70. Galy G., Bauler S., Buchi M., Pirot F., Pivot C. Coût de fonctionnement d'une unité de reconstitution des cytotoxiques : estimation des besoins en personnel et équipements et estimation do coût moyen d'une préparation selon le niveau de production et d'exigences. *Bulletin du Cancer* 2011 ; vol98, N°10, 1153-1163.

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 public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas 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

بسم الله الرحمن الرحيم
أحس بالثقل العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما 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 إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



تكاليف تشغيل وحدة مركزية لتكوين أدوية مضادة للسرطان

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة : ديارم. زينب

المزودة في 4 ماي 1991 بأبيدجان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التكاليف، مركزية، إعداد، أدوية مضادة للسرطان

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

مشرفة

السيد : سمير أحميد

أستاذ مبرز في علم الصيدلة

السيدة : بشرى مداح

أستاذة مبرزة في علم الصيدلة

السيد : ليلى حسيين

أستاذة في طب الأطفال

السيد : عدنان بنموسى

أستاذ مبرز الكيمياء العلاجية

أعضاء