

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 103

**STABILITE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX
APRES RECONSTITUTION, INCOMPATIBILITES
PHYSICO-CHIMIQUES ET ACTIVITE ANTIMICROBIENNE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle Anabella NSHIMIRIMANA

Née le 06 Août 1990 à Rushanga (Burundi)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Anticancéreux – Reconstitution – Stabilité – Incompatibilité –
Activité antimicrobienne.

JURY

Mr. A. ZAHIDI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. M. BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Mr. M. OULAD BOUYAHYA IDRISI

Professeur de Chimie Analytique

Mr. J. EL HARTI

Professeur 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. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
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 BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



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. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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 Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Gynécologie-Obstétrique

Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE 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. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
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*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
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. 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. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
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
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie



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 Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
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 Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

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. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 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

Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 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

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. 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 Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



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
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

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*

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*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
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 KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

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
Radiologie
Physiologie



Pr. FIKRI Meryim
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 Houda
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*

Radiologie
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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généco-logie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généco-logie-Obstétrique

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

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. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
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 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES

A Dieu notre créateur, Père céleste, notre soutien incontournable dans toutes les circonstances et tous les domaines de notre existence. Cette thèse t'est dédiée pour la vie et la santé que tu nous as donnée. Accompagne-nous dans notre vie et sonde-nous.

A ma très chère mère, Marcelline NDARUHEKERE, mon existence, mon destin, et mon épanouissement vous a été confié. Trouve ici le fruit de tes encouragements, de ton soutien et ton amour. Tu es une mère exemplaire, que Dieu te bénisse, te garde et te donne longue vie.

A mon père, Emile MUDENDE (paix sur toi là où tu te reposes), trouve ici l'honneur de ton amour.

A ma grande sœur Marguerite MUDENDE, tu as été ma deuxième mère, les mots me manquent pour exprimer combien tu t'es donnée corps et âme pour me soutenir durant toutes les études du collège et du lycée. Que Dieu le tout puissant te bénisse et bénit aussi ta famille. Cette thèse t'est dédiée, qu'elle soit le fruit de tes efforts.

A mon fiancé Deus NIYONGABO, tes encouragements, ton amour, ton soutien moral et surtout ta considération envers moi m'ont été, chaque jour, la peine pour l'achèvement de ce travail dans l'impatience de te retrouver. Cette thèse est ainsi le fruit de tous ces sentiments témoignés en ma personne. Que Dieu te bénisse et te protège.

A mon frère Audace MUDENDE et mes sœurs Joselyne HAKIZIMANA, Francine KWIZERA, Bénigne MUDENDE, Bélyse NDUWAYEZU, cette thèse transcende l'amour, la fraternité et les encouragements que vous n'avez cessé de me confier. Que Dieu vous bénisse et vous protège.

A mon beau-frère Raphaël, pour ton soutien tant moral que matériel, trouve dans ce modeste travail l'expression de ma profonde reconnaissance. Que Dieu te bénisse et te protège.



REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements :

Au gouvernement burundais qui nous a octroyé la bourse d'études et nous a accompagné durant toutes mes études au Maroc, nos sincères remerciements puisse Dieu bénir notre pays le BURUNDI.

A Sa Majesté le Roi Mohammed VI et l'Agence Marocaine de Coopération Internationale (AMCI), nous vous remercions de nous avoir accordé une bourse d'études, ainsi qu'une formation de qualité, que DIEU bénisse le Royaume du MAROC.

A notre Maître et Président du Jury, Monsieur le Professeur Ahmed ZAHIDI, Professeur agrégé de chimie thérapeutique: Nous sommes très honorée de vous avoir parmi nous en tant que président du jury. Vous nous avez accordé un immense honneur et une grande faveur en acceptant de présider le jury de thèse. Nos sincères remerciements.

A notre Maître et Rapporteur de thèse, Monsieur le professeur Mustapha BOUATIA, Professeur agrégé de chimie analytique: Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Sans votre aide et votre disponibilité ce travail n'aurait pu être réalisé. Votre affabilité et vos qualités humaines nous ont beaucoup touchées. Nous n'oublierons jamais la gentillesse dont vous nous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances. Veuillez trouver cher Maître dans ce travail, l'assurance de notre grande estime et nos profonds respects.

A notre Maître et juge de thèse, Monsieur le Professeur Jaouad EL HARTI: Nous vous remercions pour l'aisance que vous nous avez témoignée en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un très grand honneur. Veuillez accepter l'expression de notre gratitude.

A notre Maître et juge de thèse, Monsieur le Professeur Oulad Bouyahya Idrissi MOHAMMED: Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail. Nous en sommes très reconnaissante. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos sincères remerciements et notre reconnaissance.

Au Professeur Brahim MOJEMMI, pour vos aides multiformes, votre correction des fautes d'orthographe de mon manuscrit, veuillez accepter mes sincères et profonds remerciements.

Au Dr Kossoun Albert LAWIN, pour vos aides depuis mon cursus en Pharmacie, veuillez recevoir mes véritables remerciements.

A mon maître de stage Dr BAKHACHE Abdelghani, Merci de m'avoir accueilli dans votre pharmacie et de m'avoir enseigné l'art de la pharmacie. Ainsi ce travail a été réalisé grâce à vous qui m'ont facilité l'emploi du temps, veuillez accepter mes sincères remerciements.

A tous mes collègues qui m'ont aidé lors de la réalisation de ce travail principalement: Dr Touré, Dr Madiha, Dr Majda, Dr Abdelhakim BOUAZIZI, Bouchrata, Fatiha, Dalieste : Veuillez accepter mes profonds remerciements.

A toute la Communauté des Etudiants Burundais au Maroc, à tous les membres de l'AMPER, à tous ceux qui me sont chers et que j'ai oublié de citer, à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, je vous remercie infiniment.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE I : STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
CHAPITRE 1 : STABILITE DES MOLECULES ANTICANCEREUSES APRES LA RECONSTITUTION.....	5
I. LA STABILITE PHYSICOCHIMIQUE.....	5
II. LA STABILITE MICROBIOLOGIQUE.....	9
CHAPITRE 2 : RECONSTITUTION DE LA CHIMIOETHERAPIE ANTICANCEREUSE..	12
I. RAPPEL SUR LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ET DE PREPARATION	12
I.1 La production aseptique	12
I.2 Locaux, Zones d'Atmosphère Contrôlée (ZAC).....	15
I.3 Critères de choix de la ZAC	16
I.4 Le personnel	17
II. RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES	19
II.1 Généralités	19
II.2 Matériel : Isolateurs et postes de sécurité microbiologique.....	23
II.2.1 Les postes de sécurité microbiologique (PSM).....	23
II.2.2 Isolateur	25
II.3 Mise en solution des poudres.....	28
II.4 Prélèvement après dissolution	29
III. NOTION DE DOSE-BANDING (DB).....	29
IV. CONTROLE QUALITE DE LA RECONSTITUTION	30
PARTIE II : PARTIE PRATIQUE SUR L'ETUDE DES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES ET ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DES ATC	32
CHAPITRE 1 : INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES	33
I. INTRODUCTION	33
II. APPAREILLAGE ET PRINCIPE	33
II.1 Infrarouge (IR)	33
II.2 Spectrophotométrie UV-Visible	36
III.MATERIELS ET METHODES	38
III.1 Mise en contexte.....	38

III.2 Les ions.....	38
III.2.1 Le calcium	38
III.2.2 Le cuivre.....	39
III.2.3 Le fer	39
III.2.4 Le magnésium.....	40
III.2.5 Le Zinc.....	41
III.3 Les médicaments	42
III.4 Analyse par l'examen visuel, UV-Visible et Infrarouge.....	44
III.4.1 Analyse par l'examen visuel	44
III.4.2 Analyse par infrarouge	44
III.4.3 Analyse par UV-Visible.....	44
IV. RESULTATS ET DISCUSSION	45
IV.1 Le calcium	45
IV.1.1 Par l'analyse visuelle.....	45
IV.1.2 Par analyse IR : Etoposide-calcium.....	45
IV.2 Le cuivre.....	48
IV.2.1 Par analyse visuelle	48
IV.2.2 Analyse par IR : Méthotrexate-cuivre	49
IV.2.3 Analyse par UV-Visible : Dacarbazine-cuivre.....	51
IV.3 Le fer	55
IV.3.1 Par analyse visuelle	55
IV.3.2 Analyse par UV-Visible : Cytarabine -Fe ³⁺	55
IV.3.3 Analyse par IR : Le fer avec le méthotrexate, étoposide et cytarabine	58
IV.4 Le magnésium.....	64
IV.4.1 Par l'analyse visuelle.....	64
IV.4.2 Par analyse IR : étoposide-Magnésium.....	65
IV.4.3. Analyse par UV-Visible : Doxorubicine et Epirubicine	66
IV.4.4 Droite d'étalonnage.....	79
IV.5 Le zinc.....	83
IV.5.1 Par l'analyse visuelle.....	83
IV.5.2 Analyse par IR : Méthotrexate-zinc.....	84
IV.6 Récapitulatif des résultats des réactions physico-chimiques	86
CHAPITRE 2 : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DE QUELQUES ATC IN VITRO	87
I. MATERIELS ET METHODES.....	87
I.1 Mise en contexte.....	87
I.2 Les médicaments.....	87
I.3 Les souches bactériennes utilisées	89
I.4 Milieux de culture et les disques.....	90
I.4.1 Les milieux de culture.....	90
I.4.2 Les disques	91
I.5 Etude de l'activité antimicrobienne.....	91
I.5.1 Préparation de l'inoculum	91
I.5.2 Inondation des boîtes de Pétri et la pose des disques	92

II. RESULTATS ET DISCUSSION.....	93
DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS.....	97
PERSPECTIVES.....	99
CONCLUSION.....	100
RESUME	
ANNEXES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Mini-spike de préparation ventilé pour l'injection et/ou le prélèvement des liquides	14
Figure 2 : a-système avec chambre d'expansion : Phaseal® ; b - système avec filtre : Tevadaptor® ; c - système avec filtre : Clave® ; d -système avec filtre : Smartsite®.	14
Figure 3: Etapes du circuit des préparations des anticancéreux.....	23
Figure 4: Schéma de principe d'un poste de sécurité microbiologique de type II.....	24
Figure 5 : Isolateur à gants.....	26
Figure 6: Spectre électromagnétique de la lumière et du domaine InfraRouge.....	34
Figure 7: Schéma du spectrophotomètre à transformée de Fourier.....	35
Figure 8: Exemple d'un spectre infrarouge d'un composé.....	36
Figure 9: Principe du spectrophotomètre UV-Visible.....	36
Figure 10: Spectre électromagnétique de la lumière et du domaine UV-Visible.....	37
Figure 11: Précipité obtenu entre l'Étoposide et le calcium.....	45
Figure 12 : Formule développée de l'étoposide.....	45
Figure 13: Spectre IR du précipité formé entre l'étoposide-calcium	46
Figure 14: Spectre IR de l'étoposide dans le disque de KBr	47
Figure 15: Nombre d'ondes du spectre de l'étoposide	47
Figure 16: Photo montrant la coloration verte formée entre dacarbazine-cuivre.....	49
Figure 17 : Formule développée du méthotrexate.....	49
Figure 18: Spectre IR du précipité formé entre Méthotrexate-cuivre	50
Figure 19: Spectre IR du méthotrexate dans les disques du KBr.....	50
Figure 20: Spectre UV-Visible de la solution du cuivre 1% seul	53
Figure 21: Spectre UV-Visible de la solution de dacarbazine 1/60 seule	53
Figure 22: Spectre UV-Visible de la solution de dacarbazine 1/20-cuivre 1%	54
Figure 23: Spectre UV-Visible de la solution de dacarbazine 1/60-cuivre1%	54
Figure 24 : Complexe synthétisé entre dacarbazine-zinc	55
Figure 25: Spectre UV-Visible de la solution de cytarabine et l'eau (275 ; 1,07).....	56
Figure 26: Spectre UV-Visible de la solution de cytarabine-fer ³⁺ (275;1,05).....	56
Figure 27: Spectre cytarabine-eau-HCl (280;1,21); (275 ; 1,14).....	57
Figure 28 : Spectre UV-Visible de cytarabine-fer ³⁺ -HCl (280;1,29); (275;1,24).....	57
Figure 29 : Formule développée de la cytarabine	58
Figure 30: Spectre IR du précipité formé entre cytarabine-Fer ²⁺	58
Figure 31: Spectre IR de la cytarabine dans des disques du KBr.....	59
Figure 32: Nombre d'ondes de la cytarabine en IR.....	59
Figure 33: Spectre IR du précipité formé entre étoposide-Fer ²⁺	60
Figure 34: Spectre IR du précipité formé entre Méthotrexate-Fer ²⁺	62

Figure 35: Spectre IR du précipité formé entre Méthotrexate- Fe^{3+}	63
Figure 36: Spectre IR du précipité formé entre étoposide-magnésium	65
Figure 37: Spectre UV-Visible de la doxorubicine 1/10	67
Figure 38: Spectre UV-Visible du Magnésium 5%.....	68
Figure 39: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 1%.....	68
Figure 40: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10- Mg 5%.....	69
Figure 41: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 1% à j_1	69
Figure 42: Spectre UV-Visible de la Doxo 1/10-Mg5% à j_1	70
Figure 43: Spectre UV-Visible de la solution du lactose-NaOH dilution à 1/10.....	70
Figure 44: Spectre UV-Visible de la solution du lactose-NaOH et Mg 1%	71
Figure 45: Spectre UV-Visible de la Doxo 1/10-Mg 5% début de l'analyse	72
Figure 46: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 5% fin de l'analyse	72
Figure 47: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 2,5% début de l'analyse	73
Figure 48: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 2,5% fin d'analyse	73
Figure 49: Courbe d'intensité d'absorption en fonction du temps Doxo-Mg 1%	75
Figure 50: Courbe d'intensité d'absorption en fonction du temps doxo-Mg 2,5%.....	76
Figure 51 : Courbe d'intensité d'absorption en fonction du temps Doxo-Mg5%.....	76
Figure 52: Spectre UV-Visible de l'épirubicine seule à 1/20	78
Figure 53: Spectre UV-Visible de l'épirubicine 1/20-Magnésium 5%	79
Figure 54: Droite d'étalonnage de la doxorubicine	80
Figure 55: Droite d'étalonnage du complexe doxo-Mg	81
Figure 56: Droite d'étalonnage de l'épirubicine	82
Figure 57: Droite d'étalonnage du complexe épirubicine-Mg	83
Figure 58: Spectre IR du précipité formé entre Méthotrexate-Zinc	84
Figure 59: Culti-Loops [®] (sticks) contenant des microorganismes	89
Figure 60: Mise en solution des souches pures	89
Figure 61 : Disques OXOID [™] utilisés pour l'étude de l'activité microbiologique.....	91
Figure 62: Boîtes de Pétri montrant des colonies d' <i>E.Coli</i> et d' <i>E.faecalis</i>	92
Figure 63 : Boîtes de Pétri ensemencées et contenant les disques	92
Figure 64: Photo montrant les diamètres d'inhibition avec le <i>Staphylococcus aureus</i>	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Souches des micro-organismes d'essai selon la Ph. Eur. 7 ^e Edition.....	10
Tableau II : Quantités minimales des liquides à filtrer ou à ensemercer lors de l'étude de la stabilité microbiologique	10
Tableau III : Caractéristiques particulières et surveillance microbiologique des différentes ZAC	15
Tableau IV : Classes particulières suivant la norme ISO 14644-1	16
Tableau V : Classes de ZAC en fonction de l'installation pour un risque de contamination microbiologique faible.....	16
Tableau VI : Habillage recommandé en fonction de la classe de la ZAC.....	18
Tableau VII : Risque d'exposition lors de la manipulation des substances dangereuses	20
Tableau VIII : Formule de calcul de la surface corporelle	21
Tableau IX : Différences de fonctionnement: PSM, PSC et isolateur [36].....	27
Tableau X : Médicaments utilisés pour l'étude physico-chimique	43
Tableau XI : Dilutions et concentrations de la dacarbazine	52
Tableau XII : Dilutions et concentrations de la doxorubicine.....	67
Tableau XIII : Stabilité pendant quatre heures du complexe Doxorubicine-Mg	74
Tableau XIV : Dilutions et concentrations de l'épirubicine.....	78
Tableau XV : Absorbance de la Doxorubicine en fonction de la concentration	79
Tableau XVI : Absorbance du complexe doxo-Mg 7,5% en fonction de la concentration	80
Tableau XVII : Absorbance de l'épirubicine en fonction de la concentration	82
Tableau XVIII : Absorbance du complexe Mg-épirubicine	83
Tableau XIX : Médicaments utilisés pour le test de l'activité antibactérienne	88
Tableau XX : Souches des microorganismes utilisés pour l'étude de l'activité antibactérienne	90
Tableau XXI : Diamètres d'inhibitions en mm des médicaments vis à vis des microorganismes testés.....	94
Tableau XXII : Stabilité physico-chimique de la chimiothérapie anticancéreuse après reconstitution.....	4

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

Abs	Absorbance
AL	A l'abri de la lumière
AFNOR	Association Française de Normalisation
aq	Solution aqueuse
ATC	Anticancéreux
ATCC	American Type Culture Collection
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
BDD	Base des données
C	Concentration
°C	degré Celsius
CNHIM	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
CFU	Colonie Formant Unité
CCLIN	Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
D5%	Solution de Dextrose à 5%
DCI	Dénomination Commune Internationale
DO	Densité Optique
Doxo	Doxorubicine
EPPI	Eau Pour Préparations Injectables
EVA	Ethylvinylacétate
ESOP	European Society of Oncology Pharmacists
G5%	Solution de glucose à 5%
HCl	Acide chlorhydrique
H	Heure(s)
ICH	International Conference on Harmonisation
IR	Infrarouge
IRTF	Infrarouge à Transformée de Fourier
j	jour(s)
lum	exposé à la lumière
M	Molaire
mL	millilitre
mg	milligramme
Mg	Magnésium
mm	millimètre
mmol	millimole
min	minute(s)
µm	micromètre

µg	microgramme
m ³	mètre cube
NaCl 0,9%	Solution de chlorure de sodium à 0,9%
NaOH	Hydroxyde de Sodium
nm	Nanomètre
%	pourcentage
PA	Principe Actif
PE	Polyéthylène
pH	Potentiel en hydrogène
Ph.Eur.	Pharmacopée Européenne
PDD	Produits de dégradation
PM	Poids Moléculaire
POF	Polyoléfine
PP	Polypropylène
PSM	Postes de sécurité microbiologique
PUI	Pharmacie à usage intérieur
PVC	Polychlorure de vinyle
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RL	Ringer Lactate
(s)	A l'état solide
SC	Surface corporelle
SFPO	French Society of Hospital Pharmacists
t	temps
TA	Température ambiante
T	Température
UV	Ultra-violet
v/v	Volume par volume
UBCO	Unité de Biopharmacie Clinique et Oncologique
UI	Unité internationale
ZAC	Zones à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION GENERALE

Le cancer est une maladie liée à la prolifération et la diffusion incontrôlées des cellules de l'organisme qui sont devenues anormales échappant ainsi à tout contrôle [1]. Entre 1980 et 2000 en France, l'incidence des cancers a augmenté de 30% et la mortalité a diminué de 10%, aussi bien chez l'homme que chez la femme [2]. C'est une maladie en cours d'évolution qui emporte beaucoup de vies humaines ces dernières décennies et dont le traitement est très lourd et insupportable. Le cancer constitue aujourd'hui un problème de santé publique [3]

La chimiothérapie est l'une des traitements du cancer utilisant des molécules chimiques ayant une action générale ou ciblée. Ce sont des molécules onéreuses et le coût global du traitement est élevé. La réalisation de préparations injectables des médicaments anticancéreux nécessite la disposition des données de stabilité permettant de garantir la qualité des médicaments préparés.

Les renseignements fournis par les laboratoires pharmaceutiques sur la stabilité sont la plupart du temps insuffisants ou inadéquats avec l'utilisation de ces médicaments en routine [4]. Le but des études de stabilité est de fournir des preuves sur la façon dont la qualité d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux varie avec le temps sous l'influence d'une variété des facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité, la lumière ainsi que rétablir une période de stabilité ou une durée de vie de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux et les conditions de stockage recommandées [5]. L'étude de la stabilité peut nécessiter une dégradation forcée du médicament dont on veut analyser la stabilité et a comme objectif, d'une part de prouver l'aspect «stability-indicating» de la méthode employée, et d'autre part d'évaluer rapidement l'influence de différents paramètres sur la stabilité de la molécule, comme le pH, la température ou la lumière. La dégradation forcée ou «stress testing» de la molécule permet enfin de prévoir les produits et les voies de dégradation qui pourraient survenir [6].

Des nouvelles exigences à savoir la préparation à l'avance pour tout un cycle d'un traitement d'un patient donné, l'augmentation de l'utilisation efficace des dosages existants afin de réduire les déchets, la préparation de lots pour la dose-banding (DB) et le remplissage des dispositifs ambulatoires pour perfusions continues pour des périodes prolongées doivent être couvertes par des unités de préparation centralisée [7].

De nombreux paramètres peuvent influencer la stabilité du produit intermédiaire ou final : la composition de la spécialité (excipients), la forme chimique du principe actif, le solvant de dilution ou de reconstitution, la concentration finale du principe actif (PA), les conditions de conservation (température, exposition à la lumière), différentes incompatibilités physico-chimiques et les matériaux en contact avec les solutions [8, 9].

Les méthodes utilisées pour l'étude de la stabilité sont principalement la chromatographie liquide haute performance (HPLC), la spectrofluorimétrie, le pH-mètre, l'osmomètre, l'examen visuel, la turbidimétrie, la spectrophotométrie UV-Visible, l'infrarouge, et le comptage des particules. Les méthodes utilisées pour l'étude de la stabilité microbiologique sont la recherche de l'activité antimicrobienne propre et le test de stérilité par ensemencement direct ou indirect des médicaments reconstitués prêts à l'emploi. Ces méthodes doivent être établies de façon à éviter toute interférence sur le dosage par des solvants ou des produits de dégradation (PDD). Le contrôle qualité des médicaments est indispensable pour assurer la qualité des médicaments car un médicament de moindre qualité peut réduire voire annuler l'efficacité thérapeutique du produit et constitué ainsi un danger pour la santé du patient. [9]

La majorité des études de stabilité se focalise sur l'étude de stabilité pendant un temps déterminé de la reconstitution. Dans ce sens, nous présenterons dans la première partie de ce travail, des notions théoriques sur la stabilité physico-chimique, la stabilité microbiologique et la reconstitution de la chimiothérapie anticancéreuse. Dans la deuxième partie, nous évaluerons les incompatibilités physico-chimiques de quelques anticancéreux ainsi que leur activité antimicrobienne.

L'incompatibilité physico-chimique des anticancéreux sera évaluée vis-à-vis de certains cations métalliques en utilisant l'examen visuel, la spectrophotométrie UV-Visible et l'infrarouge à transformée de Fourier; l'étude de l'activité antimicrobienne sera effectuée en utilisant la méthode des disques.

Objectifs:

-Evaluer l'incompatibilité physico-chimique de certains anticancéreux (ATC) vis-à-vis de certains cations métalliques

-Etudier l'activité antimicrobienne de quelques molécules anticancéreuses.

**PARTIE I : STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE : ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE**

CHAPITRE 1 : STABILITE DES MOLECULES ANTICANCEREUSES APRES LA RECONSTITUTION.

I. LA STABILITE PHYSICOCHIMIQUE

La stabilité d'un médicament est son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité [5]. Une autre définition parfois employée, décrit la stabilité physico-chimique, comme le temps pendant lequel le médicament conserve son intégrité sur les plans qualitatif et quantitatif [8].

La stabilité d'une poudre reconstituée avec un solvant donné est la durée pendant laquelle le flacon reconstitué peut être conservé. La stabilité d'une préparation spécifique désigne la stabilité d'un médicament donné, dans un solvant donné, à une concentration donnée, dans un contenant donné, et dans des conditions de conservation précises [4]. La dégradation chimique du PA résulte généralement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation ou de photolyse. La dégradation physique résulte des phénomènes de précipitation, de complexation ou adsorption pouvant être corrélés à des incompatibilités de solvant, de pH ou de contenant [8].

En effet, compte tenu de la règle générale qu'un médicament reste stable dans la pratique clinique jusqu'à 90% de la concentration initiale en PA, la présence de 10% de la dégradation de la concentration initiale a été largement utilisée dans les études de stabilité publiées [10] (5% pour les médicaments toxiques ou à marge thérapeutique étroite). Cependant, en fonction du médicament, cette limite peut conduire à une perte d'efficacité acceptable ou inacceptable [10]. De plus, l'augmentation des risques associés aux PDD doit être également considérée (produit actif, toxique ou inerte) et la question de PDD est d'une importance majeure dans les études de stabilité, en particulier pour les médicaments anticancéreux, car un faible pourcentage d'instabilité pourrait conduire à l'apparition d'un PDD très toxique [7].

Une conférence de consensus européenne, dans les recommandations pour les essais de stabilité pratique des médicaments anticancéreux, recommande moins de 5% de dégradation pour qu'un médicament soit considéré comme stable, mais aussi un examen attentif de tout signe d'instabilité physique comme l'agrégation ou la précipitation, ce qui est potentiellement très dangereux. Elle recommande aussi que la stabilité physique devrait être plus systématiquement évaluée, en particulier la formation des particules car elle peut être la principale déterminante de la durée de vie d'une reconstitution ou d'une formulation [7]. La compatibilité physique relève d'un examen visuel pour détecter un éventuel précipité, un changement de couleur, une formation de gaz; la turbidité est également évaluée ainsi que la taille des particules, un comptage particulaire complète l'examen [11].

Selon la Pharmacopée Européenne (7^e Edition, essai 2.9.19) pour l'examen subvisuel, la formation de micro-agrégats au cours du stockage est néanmoins le signe d'une instabilité de la solution qui peut précipiter plus tard ou dans l'ensemble de la perfusion pendant l'administration. Le compteur des particules et l'analyse microscopique suivant la Pharmacopée Européenne (7^e Edition, essai 2.9.19) sont de bons indicateurs de la stabilité physique. La turbidimétrie, une méthode non destructive est aussi utilisée pour évaluer la formation des microparticules. Des conditions de stress (tests accélérés) pourraient être effectuées pour tester l'instabilité physique potentielle avant la réalisation d'études de stabilité en temps réel. Les essais d'agitation ou secousses semblent être utiles pour évaluer l'instabilité des solutions thermodynamiquement instables. La recherche de toute variation de pH est un test classique qui pourrait être une méthode simple pour indiquer la stabilité chimique. En effet, les variations de pH peuvent être observées à la fin d'une étude, même si il n'y a pas eu de dégradation du médicament après analyse par HPLC. Une diminution d'une unité sur l'échelle de pH signifie une augmentation dix fois la concentration en protons. Donc, une modification d'une ou deux unités de pH doit être expliquée [12]. La température de stockage doit être clairement définie et concordant avec la vie réelle du produit. La réfrigération est classiquement définie à $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$. La température ambiante (TA) à l'hôpital est d'environ 25°C , mais elle peut varier d'un pays à l'autre en fonction de la météorologie et de la climatisation des installations.

La conférence de consensus européenne, dans les recommandations pour les essais de stabilité pratique des médicaments anticancéreux, recommande encore que la véritable température ambiante soit enregistrée tout au long de l'étude [7]. La lumière ambiante est souvent utilisée sur le banc du laboratoire pour les études de stabilité pour imiter les conditions pratiques en pharmacie ou dans des services hospitaliers. Pour les médicaments connus pour être très sensibles à la lumière, la protection contre la lumière est pratiquement pertinente.

La mise à jour des recommandations de la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique) et de l'ESOP (European Society of Oncology Pharmacists) pour la stabilité pratique des anticancéreux [13] avec la base des données (BDD) Stabilis® [14] fournissent une BDD de la stabilité physico-chimique de certaines molécules ATC après reconstitution (Annexe I)

Ces données montrent que la stabilité physico-chimique des molécules ATC après reconstitution dépend entre autres des conditions de conservation (température, lumière, la nature du contenant), des conditions d'administration et les concentrations finales des médicaments dilués ainsi que des solvants de dilution ou de reconstitution. Pour garantir la stabilité du produit fini, il est nécessaire de placer le PA à une concentration identique ou la plus proche d'une concentration pour laquelle les données de stabilité sont connues.

Concernant les solvants utilisés, les solutions de glucose 5 % et les solutions de chlorure de sodium 0,9 % sont acides et sont les plus utilisées. Le Ringer lactate (RL), dont le pH est compris entre 5 et 7, est composé de chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté et le lactate de sodium en solution aqueuse.

En ce qui concerne les matériaux employés, le verre est un solide non cristallin, constitué d'un mélange d'oxydes, ses avantages sont l'inertie chimique, la transparence, l'imperméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau.

Les inconvénients du verre sont : son poids, sa fragilité, son encombrement et sa difficulté à être manipulé. Le Polyéthylène (PE) est translucide, inerte, facile à manier.

Il existe différents polyéthylènes classés en fonction de leur densité. On distingue deux familles : le PE basse densité et le PE haute densité qui est plus rigide. Ses avantages sont une basse perméabilité à la vapeur d'eau, une absence de relargage de plastifiants dans la solution, une grande inertie chimique, un faible poids et une élimination sans risque pour l'environnement. Le polypropylène (PP) est un polymère résistant qui n'absorbe pas l'eau et qui possède les mêmes avantages que le PE. L'Éthylvinylacétate (EVA) est un matériau perméable à l'évaporation ce qui peut poser de problèmes à température corporelle. Le Polychlorure de vinyle (PVC) est un matériau dit « amorphe », dont les longues chaînes en désordre permettent aux molécules de médicaments de s'inclure progressivement dans le matériau polymérique. De plus, le principal inconvénient du PVC est de contenir du DEHP (diéthylhexylphtalate) comme plastifiant qui peut être relargué en présence de solvants non aqueux. Les polyoléfines (POF) sont une famille de matières plastiques regroupant entre autres le PE et le PP. Les élastomères sont des matériaux très élastiques et très utilisés dans la composition des diffuseurs portables où cette propriété va permettre une régulation du débit [15].

II. LA STABILITE MICROBIOLOGIQUE

Le patient atteint de cancer, souvent immunodéprimé, encourt au cours du traitement un risque potentiel de la contamination microbiologique des solutions à injecter, d'où l'importance de l'étude de qualité microbiologique de ces solutions. L'étude de la stabilité microbiologique doit être conçue en tenant compte de la spécificité du produit final, le solvant utilisé et les composants supposés comme promoteurs de la croissance bactérienne. Ainsi, les PA contenus dans ces solutions peuvent aussi avoir une activité bactériostatique ou bactéricide ce qui contribuerait aussi dans la lutte contre des infections bactériennes. L'instabilité microbiologique peut être due à une contamination initiale par le contenant ou à une contamination durant la conservation. La contamination durant la conservation peut être due à la température, la lumière, l'humidité, l'instabilité physico-chimique ou la formulation. La stabilité microbiologique dépend des conditions d'asepsie qui doivent être contrôlées lors de la reconstitution du produit afin de garantir la durée de conservation après reconstitution préconisée par le fabricant [16, 17]. Le test microbiologique est un test de stérilité qui vise à déterminer des endotoxines au minimum au début et à la fin de l'étude en se référant à la Pharmacopée Européenne [18].

La contamination microbiologique peut compromettre la performance du produit en provoquant une rupture de la stabilité de la formulation ou par modification des caractéristiques physiques et organoleptiques, ce qui conduit à l'inactivation de(s) agent(s) actif(s). Par conséquent, une technique aseptique pour la préparation des solutions injectables est d'une extrême importance pour la sécurité des patients. Etant donné que ces patients sont pour la majorité immunodéprimés et que la plupart des chimiothérapies n'ont pas d'activité antimicrobienne (en particulier contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* multi-résistant) donc la sécurité du patient dépend de la stérilité du produit [19-21].

Quant aux souches des microorganismes d'essai, la Ph. Eur. 7^e Edition (2.6.11) indique les caractéristiques que doivent avoir ces microorganismes (Tableau I).

Tableau I : Souches des micro-organismes d'essai selon la Ph. Eur. 7^e Edition

Bactéries aérobies	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538; CIP 4,83; NCTC 10788; NCIMB 9518; NBRC 13276
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633; CIP 52,62; NCIMB 8054; NBRC 3134
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82,118; NBRC 13275
Bactéries anaérobies	
<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 19404; CIP 79,3; NCTC 532; ATCC 11437; NBRC 14293
Moisissures et levures	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231; IP 48,72; NCPF 3179; NBRC 1594
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404; IP 1431,83; IMI 149007; NBRC 9455

Ainsi, la Ph. Eur. 7^e édition (2.6.12) indique aussi les quantités minimales des liquides à filtrer ou à ensemercer directement lors des études de stabilité microbiologique (Tableau II).

Tableau II: Quantités minimales des liquides à filtrer ou à ensemercer lors de l'étude de la stabilité microbiologique

Quantité par récipient	Quantité minimale de préparation à utiliser pour chaque milieu, sauf exception justifiée et autorisée
Inférieure à 1mL	Contenu total de chaque récipient
1-40 mL	La moitié du contenu de chaque récipient, mais pas moins de 20mL
Supérieure à 40 mL mais ≤ 100mL	20mL
Supérieure à 100mL	10 pour cent du contenu du récipient, mais pas moins de 20mL

La stabilité microbiologique par la recherche de l'activité antimicrobienne propre peut être effectuée par la mise en œuvre d'un test de croissance bactérienne préconisé par la section des «Méthodes générales» de la Pharmacopée Européenne (Edition 2008). Dans cette étude, la pharmacopée préconise 10 à 100 CFU (colonie formant unité) par flacon. Certaines souches ont été exploitées dans différentes recherches : *Staphylococcus aureus* (aérobie ATCC 6538, 14 UFC), *Pseudomonas aeruginosa* (aérobie ATCC 9027, 15 UFC), *Candida albicans* (levure, ATCC 10231, 17 UFC) et, *Clostridium sporogenes* (anaérobie, ATCC 19404, 14 UFC). L'ensemencement peut se faire dans un milieu liquide trypticase soja (TS) suivi d'une incubation pendant trois jours à 37°C et à 20°C respectivement pour les bactéries et pour les levures. La souche de *Clostridium* nécessite un milieu liquide de thioglycolate (TG) puis incubation trois jours à 37°C dans certaines études [22].

Une autre étude a été menée pour l'étude de l'activité antibactérienne de la dacarbazine et du complexe synthétique dacarbazine-zinc, la méthode utilisait des disques et l'incubation pendant 24H suivi d'une lecture par mesure du diamètre d'inhibition [23].

Par conséquent, différentes méthodes peuvent être utilisées pour l'étude de la stabilité antibactérienne des produits.

CHAPITRE 2 : RECONSTITUTION DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

I. RAPPEL SUR LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ET DE PREPARATION

Les préparations doivent être réalisées dans le respect des bonnes pratiques de préparation (BPP) [24] et des bonnes pratiques de fabrication (BPF) [25].

La reconstitution des cytotoxiques et des médicaments de type thérapies ciblées répond à trois grands principes :

La protection du patient :

- Le bon médicament, au bon moment, à la bonne dose, pour le bon patient;
- Une préparation stérile et apyrogène.

La protection du manipulateur (contaminations possibles par voie cutanée, respiratoire ou digestive) :

- Equipements de protection individuelle;
- Formation et validation des connaissances et compétences.

La protection de l'environnement :

- Locaux et matériels adaptés ;
- Procédures validées.

I.1 La production aseptique

La préparation des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Pour cela, les BPP et BPF [24, 25] décrivent la spécificité des conditions de réalisation de préparations aseptiques. Il existe en effet trois principaux procédés de préparation stérile : la stérilisation terminale, la filtration stérilisante et la préparation aseptique (en système clos ou non). La préparation aseptique est la plus employée dans la reconstitution des cytotoxiques. Ainsi, les matières premières ainsi que les dispositifs médicaux utilisés sont bien évidemment stériles.

- Préparation en système clos

Il s'agit d'un système de transfert sans aiguille, stérile avec une connexion Luer Lock® qui permet un transfert de produit sans contact avec l'extérieur hormis via le filtre permettant la prise d'air. Selon la définition des BPP [24], un système clos est un procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement. Sauf en cas d'un risque toxique, il peut être admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat. Cependant, l'utilisation des flacons avec un bouchon en élastomère irrésistible est préférable.

Une autre définition est donnée par NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) et stipule qu'un système clos est un dispositif qui empêche mécaniquement le passage de contaminants extérieurs dans le système ainsi que toute fuite de substances dangereuses, sous forme liquide ou vapeurs, vers l'extérieur. Les dispositifs de transfert en système clos sont variés et permettent une nette diminution de la contamination chimique. En effet, même s'il évite le contact avec le produit, ces systèmes dits clos nécessitent tous une prise d'air extérieur ce qui restreint leur utilisation en atmosphère aseptique [26, 27].

La reconstitution des cytotoxiques utilise des « spikes » comme présentés sur la figure ci-dessous :

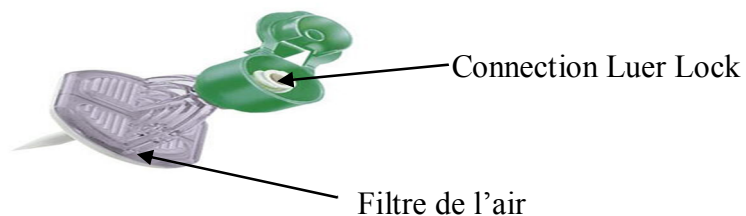


Figure 1: Mini-spike de préparation ventilé pour l'injection et/ou le prélèvement des liquides

Il existe en revanche de « vrais » systèmes clos comme le système « Phaseal® » (figure 2) [28] qui lui n'entraîne aucun contact avec l'environnement extérieur. Il peut donc être utilisé dans des zones non contrôlées comme les services de soins. Enfin, si la préparation est réalisée en système clos, avec du matériel stérile et non réutilisable (seringues, aiguilles, système de filtration, contenant final) et avec des matières premières stériles, le risque de contamination microbiologique est considéré comme faible.

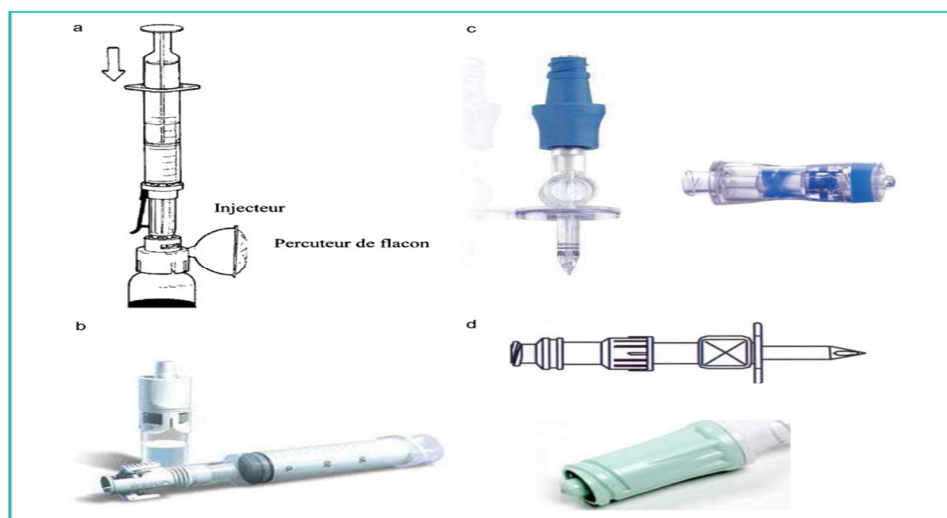


Figure 2 : a-système avec chambre d'expansion : Phaseal® ; b - système avec filtre : Tevadaptor® ; c - système avec filtre : Clave® ; d -système avec filtre : Smartsite®.

I.2 Locaux, Zones d'Atmosphère Contrôlée (ZAC)

Les ZAC sont classées entre autre en fonction de la qualité microbiologique et particulière de l'air. Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos » et « en activité ». 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. Le tableau III présente les caractéristiques particulières et microbiologiques des différentes ZAC.

Tableau III: Caractéristiques particulières et surveillance microbiologique des différentes ZAC

CLASSE	AU REPOS		EN ACTIVITE	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille ≥ à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A POSTE DE TRAVAIL SOUS FLUX LAMINAIRE	3.500	1	3.500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	NON DEFINI	NON DEFINI
LIMITES RECOMMANDÉES DE CONTAMINATION BIOLOGIQUE				
CLASSE	Échantillon d'air ufc/m ³	Boîte de Pétri (Ø 90 mm) ufc/4 heures	Géloses de contact (Ø 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	/
D	200	100	50	/

La norme ISO 14644-1 [29] relative à la classification particulière de l'air propose une classification plus large mais qui est reprise dans les BPF et BPP [24, 25]. Elle décrit également les modalités de prélèvement de l'air, les fréquences des contrôles et les types de compteurs particuliers.

Tableau IV: Classes particulières suivant la norme ISO 14644-1

Numéro de classification	Concentrations maximales admissibles par m ³ d'air en particules de taille égale ou supérieure à celles données ci-dessous					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO 1	10	2	NA	NA	NA	NA
ISO 2	100	24	10	4	NA	NA
ISO 3	1 000	237	102	35	8	NA
ISO 4	10 000	2 370	1 020	352	83	NA
ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO 7	NC	NC	NC	352 000	83 200	2 930
ISO 8	NC	NC	NC	3 520 000	832 000	29 300
ISO 9	NC	NC	NC	35 200 000	8 320 000	293 000

NA : Non admis NC : Non comptées
 ISO 5 : Classe B ISO 7 : classe C au repos ISO 8 : Classe C en activité

I.3 Critères de choix de la ZAC

Le choix de la ZAC se fait avant tout en fonction du niveau de risque de contamination microbologique des préparations et en fonction des installations choisies. Comme il a été dit plus haut, le travail en système clos engendre un risque de contamination microbologique faible pour lequel les BPP [24] proposent les recommandations suivantes :

Tableau V: Classes de ZAC en fonction de l'installation pour un risque de contamination microbologique faible

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
Isolateur en dépression	Classe A	Classe C
Hotte à flux laminaire	Classe A	Classe C

Les BPF [25] recommandent plutôt une zone de classe B en environnement immédiat d'une zone de préparation de classe A. Les BPP [24] précisent que l'entrée dans ces zones doit se faire par des «SAS» distincts réservés au personnel, aux matériels et aux substances. Les différentes portes d'un «SAS» ne peuvent pas être ouvertes en même temps.

Pendant la préparation, une alimentation en air filtré maintient une pression positive en toutes circonstances. Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme. Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air filtré. Le système du traitement d'air est muni de filtres appropriés, tel que des filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air) pour les classes A, B et C, et conçu pour que la totalité des effluents gazeux soit rejetée à l'extérieur de la pièce. En ce qui concerne le niveau de propreté, des procédures et un calendrier d'entretien et de prélèvements microbiologiques doivent donc être mis en place.

I.4 Le personnel

Un nombre limité de personnes est autorisé à entrer en zone contrôlée afin de limiter la contamination et les mouvements particuliers. Le personnel affecté à la manipulation des cytotoxiques doit faire l'objet d'une sélection préalable qui vise à écarter les femmes enceintes ou qui allaitent ainsi que les personnes qui présentent une intolérance reconnue à ces médicaments. La nécessité d'une planification des périodes de manipulations dans les centres réalisant un nombre important de chimiothérapies (niveau III) fait l'objet de divergences d'opinions. Certains préconisent de ne pas affecter à ce type d'activité une même personne. Cette recommandation est discutable puisqu'elle laisse un doute sur les mesures de protection mises en œuvre. Ainsi, il semble admis que les fautes de manipulations diminuent souvent avec l'habitude.

- Habillage

Les tenues du personnel et de toute personne devant intervenir en ZAC sont adaptées à la classe et au type de travail effectué (Tableau VI) :

Tableau VI: Habillage recommandé en fonction de la classe de la ZAC

Classe	Equipement
Classe A/B	<ul style="list-style-type: none">-Vêtement protecteur propre et stérile ne libérant ni fibres ni particules et retenant les particules émises par l'opérateur.- Masques-Gants stériles et non poudrés avec manches enserrées dans les gants.-Cagoule qui doit enfermer les cheveux, la barbe et la moustache; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ou blouse.-Bottes stérilisées ou désinfectées avec le bas du pantalon enserré dans les bottes.
Classe C	<ul style="list-style-type: none">-Cheveux, barbe et moustache couverts-Vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant. Le tissu ne libérant pas de fibres ou de particules.-Chaussures ou couvre-chaussures adaptés
Classe D	<ul style="list-style-type: none">-Cheveux et barbe couverts-Vêtement protecteur normal-Chaussures ou couvre-chaussures adaptés

Les bijoux et le maquillage sont à exclure de ces zones. Le changement et le lavage des vêtements s'effectuent selon une procédure destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les ZAC ou l'apport de contaminants dans ces zones.

Le personnel doit également faire preuve d'une hygiène personnelle irréprochable et procéder à un lavage des mains de type chirurgical avant l'entrée en ZAC. Il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants. Afin de garantir le respect des règles et procédures nécessaires au bon fonctionnement d'une ZAC, le personnel doit être formé initialement et de manière continue tout au long de sa carrière.

- Formation

Selon les BPP [24] toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et de maintenance) employées dans des ZAC doivent recevoir une formation appropriée et évaluée. Cette formation comporte notamment des éléments d'hygiène et de microbiologie. Selon les BPF [25], le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation dont l'efficacité est vérifiée. De plus, Il convient d'assurer une formation spécifique aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier.

II. RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES

II.1 Généralités

On entend par reconstitution l'opération de mélange simple d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat avec un solvant pour usage parentéral ou non qui s'effectue extemporanément dans une unité de soin ou dans une pharmacie à usage intérieur (PUI) selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) [30]. Il est recommandé que, dans chaque établissement de santé, des documents d'aide à la reconstitution des médicaments injectables soient élaborés à partir des RCP (Annexe II) et précisent les solvants utilisables pour la reconstitution et/ou la dilution, les conditions de stabilité et les délais de conservation après reconstitution et/ou dilution. La reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses s'est progressivement orientée vers une centralisation au sein de la PUI de l'établissement de santé, et ce, pour deux raisons principales : assurer une meilleure protection du personnel et assurer une meilleure sécurité thérapeutique vis-à-vis du patient [9].

Dans le chapitre 7 des BPP [24], on peut lire que la protection des personnes qui manipulent des médicaments contenant des substances dangereuses est assurée par la mise en place d'une organisation appropriée. Le matériel utilisé, les équipements de protection individuelle doivent être adaptés à la manipulation de ces substances dangereuses à la fois pour la production et encore plus pour les étapes d'entretien qui nécessitent l'ouverture et le démontage des équipements destinés à protéger.

Une surveillance médicale régulière doit être mise en place et tout incident de mise en contact avec une substance dangereuse doit être déclaré au médecin du travail. Les locaux doivent être dédiés mais une production « par campagne » est envisageable.

La mise en place d'un système qualité est également indispensable afin de garantir la protection du personnel et de l'environnement. Toutes les surfaces (murs et sols, plans de travail, etc) doivent permettre une parfaite inertie chimique évitant les risques d'adsorption et doivent être faciles à nettoyer. Ainsi la conception des évacuations d'eau doit éviter la contamination de l'environnement. En ce qui concerne le matériel, il est recommandé d'utiliser des postes de sécurité microbiologique à flux d'air laminaire vertical. Le risque d'exposition peut également être classifié comme suit :

Tableau VII: Risque d'exposition lors de la manipulation des substances dangereuses

Risque faible (formes liquides)	Risque modéré (formes liquides)	Risque élevé (formes pulvérulentes)
-Injection dans un contenant clos -Dissolution dans un contenant clos -Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants -Filtration en ligne dans un récipient clos	-Ouverture des ampoules -Injection dans un contenant ouvert -Dissolution dans un contenant ouvert -Filtration dans un contenant ouvert	-Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple : pesée, pulvérisation, répartition

Les BPP [24] précisent également que le transport des préparations contenant des substances dangereuses ne doit présenter aucun risque pour le personnel ni pour l'environnement et doit se faire dans des conditions qui garantissent le maintien des qualités de la préparation. Les reconstitutions sont effectuées soit dans des postes de sécurité microbiologique à flux d'air laminaire vertical, soit dans un isolateur comme recommandé après le contrôle et la validation du protocole.

Généralement, les doses de chimiothérapie anticancéreuse sont préparées pour un patient donné (préparation magistrale) en fonction de sa surface corporelle (Tableau VIII).

Fréquemment, les doses sont préparées le jour de l'administration, ce qui induit un temps d'attente pour le patient entre le moment où le médicament est prescrit et celui auquel il est administré [31]. Cependant, le délai de mise à disposition des préparations augmente, provoquant une désorganisation dans les services de soin et une insatisfaction des patients. La réalisation de préparations prêtes à l'emploi à doses standardisées constitue une solution possible à ces problèmes d'où la notion de dose-banding. Il existe en cancérologie plusieurs formules mathématiques pour calculer ces doses [15]. Les préparations de chimiothérapie sont réalisées, soit dans des poches ou dans des flacons avec principalement comme véhicule le G 5% ou le NaCl 0,9%, soit dans des seringues de produits purs ou dilués, soit dans des diffuseurs portables.

Tableau VIII: Formule de calcul de la surface corporelle

Auteur	Formule de calcul de la S.C (m²)
Mosteller	$\sqrt{[\text{taille (cm)} * \text{poids (kg)} / 3600]}$
Boyd	$\text{Poids (kg)}^{0.4838} * \text{taille (cm)}^{0.3} * 0.017827$
Gehan et George	$\text{Poids (kg)}^{0.51456} * \text{taille (cm)}^{0.42246} * 0.02350$
Du Bois et Du Bois	$\text{Poids (kg)}^{0.425} * \text{taille}^{0.725} * 0.007184$
Haycock et al.	$\text{Poids (kg)}^{0.5378} * \text{taille (cm)}^{0.3964} * 0.024265$

Les anticancéreux sont pour la plupart des molécules toxiques pour la cellule et ayant une action au niveau du cycle cellulaire notamment les cellules qui se multiplient dont les cellules cancéreuses mais aussi d'autres cellules normales. Néanmoins, ces cytotoxiques ont des effets secondaires pour le patient et le manipulateur d'où l'imposition des précautions lors de la préparation. Afin de bien manipuler ces produits, il faut bien comprendre leur toxicité et le risque de toxicité.

Deux types de toxicité à savoir la toxicité immédiate pouvant avoir en fonction du produit des réactions générales (perte des cheveux, rougeur du visage, œdème etc) ou des réactions locales (irritations, nécrose cutanée etc) et la toxicité retardée due à une exposition prolongée et à d'éventuelles micro-absorptions itératives qui pourraient être à l'origine des effets mutagènes voire carcinogènes.

Le risque de la toxicité est quantifié en 3 niveaux déterminés en fonction de l'indice de contact cytotoxique (ICC) calculé par la formule : $ICC = \frac{nR+nA}{nH}$

Où 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 personne durant la période déterminée.

Après le calcul de l'ICC les trois niveaux du risque de toxicité sont :

- Niveau I (indice <1) : Préparation et administration occasionnelles;
- Niveau II (1 < indice < 3) : Préparation et administration modérées;
- Niveau III (indice > 3) : Préparation et administration intensives.

Un niveau de risque III justifie l'existence d'une unité de reconstitution centralisée. Pour un niveau de risque II, une unité de reconstitution centralisée est souhaitable, au cas contraire la reconstitution des médicaments anticancéreux devrait être faite sous le poste de sécurité microbiologique à flux d'air laminaire vertical. Quant au niveau de risque I, les conditions précédentes sont souhaitables, faute de moyens il est nécessaire de mettre en œuvre des mesures de précautions minimales entre autre la bonne connaissance des médicaments utilisés, les locaux de préparation, le matériel (vêtements, plan de travail, matériel de travail), le personnel qui manipule ou administre les médicaments, les méthodes de travail (reconstitution, administration) et la protection de l'environnement [32].

Dans les étapes de préparations des médicaments anticancéreux (Figure 3) la fiche de fabrication standard doit contenir, le nombre total de flacons du médicament à utiliser, le solvant de reconstitution ou de dilution, le volume exact de médicament à prélever, la nature et le volume du conditionnement final, le calendrier de production selon le schéma de cure et le modèle d'étiquetage [33].

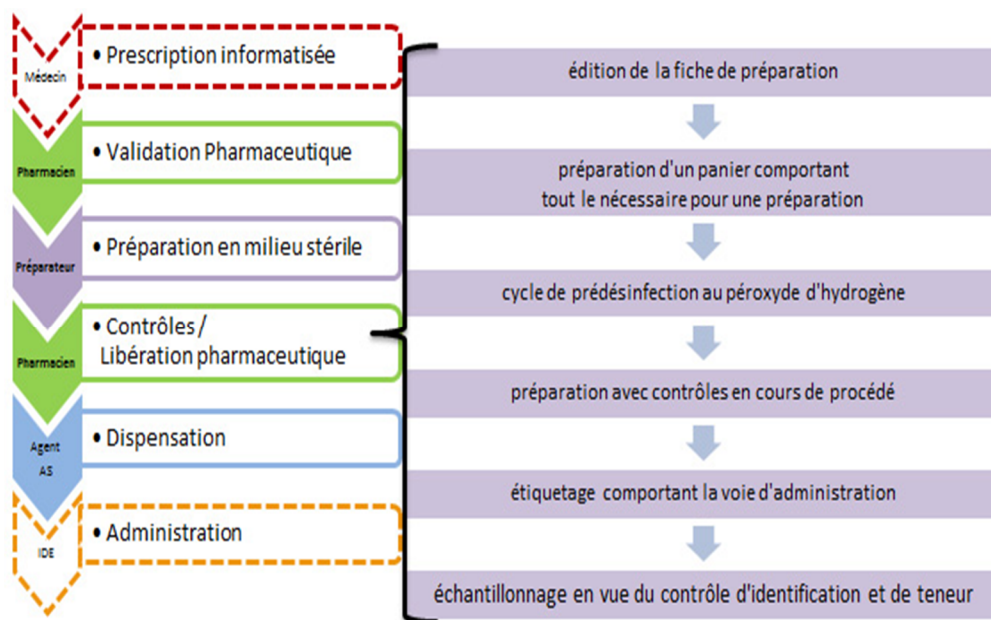


Figure 3: Etapes du circuit des préparations des anticancéreux

II.2 Matériel : Isolateurs et postes de sécurité microbiologique

La reconstitution des cytotoxiques de manière aseptique doit se faire dans une enceinte de classe A qui sépare le préparateur du produit dangereux. Il existe aujourd'hui deux grands types d'équipements offrant ces caractéristiques : les postes de sécurité microbiologique et les isolateurs.

II.2.1 Les postes de sécurité microbiologique (PSM)

Les PSM sont des enceintes partiellement ouvertes, ventilées, destinées à assurer une protection du manipulateur et de l'environnement vis-à-vis des agents biologiques pathogènes, par une ventilation qui s'oppose à leur sortie vers le manipulateur et une filtration à très haute efficacité de l'air avant son rejet ou recyclage [34]. Les postes de sécurité cytotoxique (PSC) sont conçus pour prévenir la dispersion des agents chimiques et protéger le produit contre les agents biologiques [34].

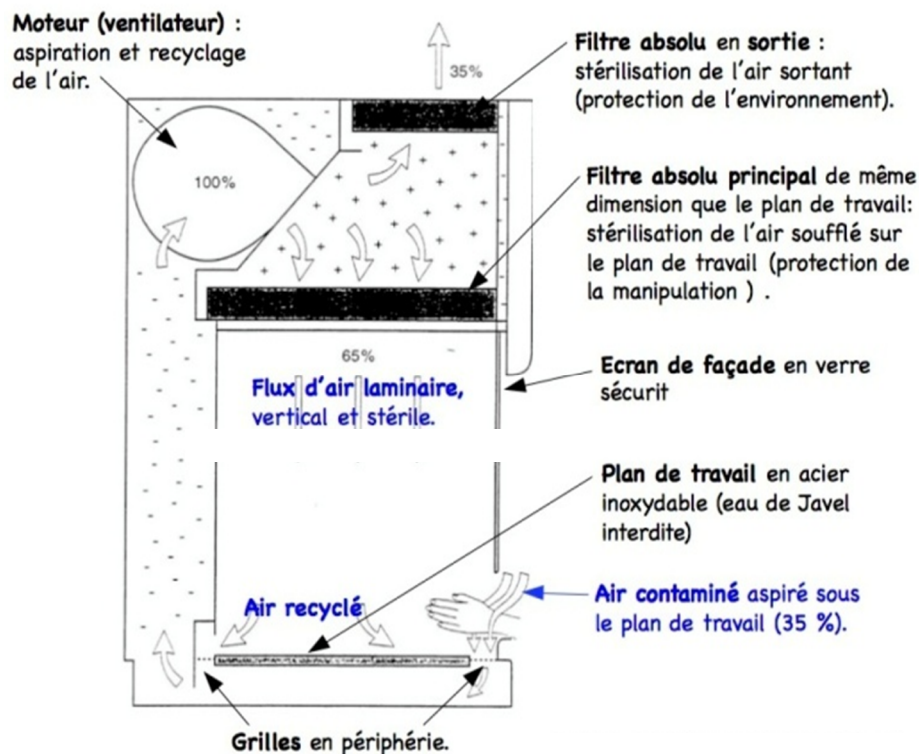


Figure 4: Schéma de principe d'un poste de sécurité microbiologique de type II

Selon la norme européenne EN 12469 adoptée en 2000, il existe trois types de PSM (I, II et III). Dans le PSM type I, l'air du local est aspiré par l'ouverture frontale et traverse le volume de travail. L'air est ensuite extrait après filtration à très haute efficacité. L'écoulement d'air entrant s'oppose à la sortie des aérosols d'agents biologiques vers l'opérateur et la vitre frontale baissée protège l'opérateur des projections. L'air du local entrant dans le volume de travail, la protection des produits manipulés n'est pas assurée. Dans le PSM type II, l'air du local est aspiré par l'ouverture frontale et passe sous le plan de travail par des orifices placés près de l'ouverture. Cette aspiration empêche la sortie des aérosols d'agents biologiques vers l'opérateur, qui est également protégé des projections grâce à la vitre frontale baissée.

L'air est aspiré à l'arrière de l'enceinte vers le haut du PSM d'où une partie est rejetée après filtration à très haute efficacité. L'autre partie de l'air est soufflée verticalement dans l'enceinte après filtration à très haute efficacité. Le flux unidirectionnel descendant d'air propre protège le produit et limite la contamination croisée. Dans le PSM type III, l'enceinte en dépression ne comporte pas d'ouverture directe vers le local.

L'opérateur accède au plan de travail au moyen de gants protecteurs fixés à l'enceinte. L'air aspiré dans le local traverse un filtre anti-aérosols à haute efficacité, circule dans le volume de travail, puis est extrait après une nouvelle filtration à très haute efficacité. L'air propre entrant protège le produit des contaminations extérieures, mais le flux d'air turbulent ne protège pas le produit des contaminations croisées.

Le PSM de type II est adapté à la reconstitution aseptique de cytotoxique car la ventilation de l'espace de travail est assurée par un écoulement d'air filtré unidirectionnel descendant improprement appelé laminaire. En plus dans le PSM type II, la dépression régnant à l'intérieur de l'enceinte permet l'aspiration de l'air extérieur qui est repris en avant de l'enceinte par un orifice appelé veine de garde. Cette aspiration empêche la sortie des particules libérées dans l'enceinte. Après son passage au travers d'un filtre HEPA, l'écoulement d'air descendant qui balaye le volume de travail est aspiré au travers des extrémités du plan de travail s'il est plein ou à travers tout le plan de travail si celui-ci est perforé. L'air extrait est de nouveau filtré par un second filtre HEPA avant d'être rejeté vers l'extérieur par un réseau d'extraction.

II.2.2 Isolateur

Les isolateurs sont des enceintes étanches, souples ou rigides, maintenues en surpression ou en dépression. L'air introduit et l'air extrait sont filtrés. L'accès au volume de travail se fait par des manchettes ou par un héli-scaphandre [34]. Les isolateurs ont pour but de séparer le produit de son environnement.

La manipulation sous l'isolateur repose sur deux principes fondamentaux [35] : le confinement, qui reprend les trois critères de protection précédents mais également le transfert qui est le point le plus critique car il ne doit pas rompre l'étanchéité de l'enceinte. Le transfert consiste donc à faire entrer du matériel dans l'enceinte étanche et stérile par la connexion à une autre enceinte stérile sans jamais entrer en contact avec le milieu extérieur. Afin de rendre les différentes enceintes stériles il faut un autre appareil : un stérilisateur.

L'agent stérilisant utilisé peut être de l'acide peracétique ou du peroxyde d'hydrogène. L'air du local passe à travers un filtre anti-aérosols à très haute efficacité avant d'entrer dans l'enceinte close. Le produit est ainsi protégé des contaminations de l'air extérieur. Cependant, le flux d'air turbulent ne protège pas le produit des contaminations croisées. Dans certains cas, le flux d'air propre est injecté dans l'enceinte de façon unidirectionnelle et peut alors protéger le produit des contaminations croisées. L'air de l'isolateur est rejeté de l'enceinte après passage sur filtre anti-aérosols à très haute efficacité. En présence d'agents chimiques, l'air extrait est rejeté à l'extérieur du bâtiment, préférentiellement après traitement des polluants chimiques. La plupart des isolateurs fonctionnent en surpression pour protéger le produit. Les fuites tolérées d'air sortant ne permettent pas d'assurer la protection complète de l'opérateur vis-à-vis des agents chimiques ou biologiques manipulés dans l'enceinte. Seuls les isolateurs en dépression peuvent prévenir la dispersion des agents chimiques et biologiques et assurer la protection de l'opérateur.



Figure 5 : Isolateur à gants

Récemment, les isolateurs en flux continu ont été développés. Le matériel n'est plus stocké à l'intérieur de l'enceinte mais est stérilisé au fur et à mesure des besoins via un système de plateau. L'enceinte de stérilisation se trouve à l'arrière ou sur les côtés selon les fabricants. La sortie des préparations se fait par un SAS de sortie dynamique. La sortie des déchets se fait par des sacs stériles spécifiques à connexion étanche. Ce système, beaucoup moins encombrant, limite les phases de transfert [35].

Tableau IX: Différences de fonctionnement: PSM, PSC et isolateur [36]

	PSM			PSC	Isolateur			
	I	II	III					
Dépression	Xxx	xxxxxx	Xxxxxx	xxxxxx	xxxxxxxxxx	vvvvvvvv		
surpression	Vvvv	vvvvvv	Vvvvv	vvvvvv	vvvvvvvvvv	xxxxxxxxxx		
Flux d'air unidirectionnel	Vvvv	xxxxxx	Vvvvvv	xxxxxx	vvvv	xxxx	vvv	xxxx
Protection contre les agents biologiques								
Protection de l'opérateur	xx	xxxx	xxxx	xxxxxxxx	xxxxxx	xxx	vvvv	vvvv
Protection du local	xxx	xxxx	xxxx	xxxxxxxxxx	xxxxxx	xxxx	vvvv	vvvv
Protection du produit	vvv	x1xxx	x2xx	x1xxxxxx	x2xxxx	x1xxx	x2xx	x1xx
Protection contre les agents chimiques								
Protection de l'opérateur	xx3x	xx3xx	x3xx	xx3xxxx	xx3x	xx3x	vvvv	vvvvv
Protection du local	x3xx	xx3xx	x3xx	xx3xxxx	xx3x	xx3x	vvvv	vvvvv

vvvvv	non
xxxxx	oui

PSM : Poste de sécurité microbiologique

PSC : Poste de sécurité cytotoxique

1 : protection du produit de l'air extérieur et des contaminations croisées

2 : protection du produit de l'air extérieur

3 : protection assurée uniquement par rejet de l'air extrait de l'enceinte à l'extérieur du bâtiment

II.3 Mise en solution des poudres

Tout le matériel nécessaire à la reconstitution doit être préparé à l'avance: compresses stériles, papiers absorbants à base de cellulose surtout, seringues verrouillables de contenances diverses, tubulures opaques, aiguilles à usage unique de différents calibres, prises d'air hydrophobes, flacons stériles vides, les antiseptiques, alcool à 70 %, solution ophtalmique de rinçage oculaire en cas de projection des solutions, matériel de transport rigide, des gants ainsi que diverses étiquettes si la chimiothérapie est préparée dans une zone centrale. Les gants doivent être portés sur les mains propres et sèches [37]. Que ce soit sous la poste de sécurité microbiologique ou dans un isolateur, la préparation peut être effectuée soit dans un système ouvert soit dans un système clos.

Après la désinfection du bouchon du flacon, à l'aide d'une seringue à embout verrouillable, on prélève la quantité nécessaire du solvant, en inclinant l'aiguille à 45°, la prise d'air se fait d'une façon enfoncée dans le flacon et le prélèvement en position haute. La seringue à utiliser doit avoir une contenance au moins supérieure à 25% au volume à injecter. Ensuite, on transvase lentement le solvant dans le flacon par petites fractions qu'il faut faire couler doucement le long des parois en ayant soin d'entourer le goulot et l'embase de l'aiguille d'une compresse stérile afin d'éviter toute dispersion d'aérosol médicamenteux dans l'atmosphère si on travaille hors de l'isolateur. Cette opération crée, si le volume de solvant est important, une surpression qu'il est préférable de compenser par les techniques classiques : soit utiliser une prise d'air hydrophobe dont le percuteur est placé au-dessus du liquide ; après ajout du solvant, aspirer dans la seringue une bonne quantité d'air du flacon afin d'y créer une pression négative. L'air peut être maintenu dans la seringue ou rejeté dans un flacon stérile vide ; soit utiliser un dispositif de transfert muni d'un filtre. Le dispositif de transfert s'utilise comme suit : découvrir le site d'injection puis s'assurer de sa stérilité et le désinfecter si nécessaire. Ensuite, positionner le dispositif de transfert sur la poche et le flacon à reconstituer et perforer simultanément les deux contenants dans un même axe afin d'éviter toute faute d'asepsie, ensuite utiliser l'air pour transférer le solvant. Le solvant peut être injecté par petites fractions mais en aspirant un peu d'air en position haute du flacon entre chaque ajout tout en gardant l'aiguille contre les parois du flacon pour l'écoulement.

L'air aspiré sera, au total, égal au volume de solvant transvasé et peut être maintenu dans la seringue ou rejeté dans un flacon stérile vide. Après avoir transvasé tout le solvant, agiter le flacon de façon à dissoudre totalement la poudre tout en maintenant piquée dans le bouchon l'aiguille solidaire de sa seringue. Certains cytotoxiques (cyclophosphamide, ifosfamide) nécessitent une longue agitation [38-40].

II.4 Prélèvement après dissolution

La technique de prélèvement dépend de la méthode de compensation utilisée: avec une prise d'air hydrophobe il faut éviter que du liquide n'entre en contact avec le filtre; avec un système de transfert: aucune difficulté particulière; avec la technique de l'aspiration d'air on procède par ajout d'une quantité d'air emprisonné dans la seringue et aspiration d'une quantité équivalente de liquide et ainsi de suite jusqu'à aspiration de la quantité nécessaire, l'excès d'air est rejeté dans le flacon. Après avoir prélever la solution, retirer avec précaution l'aiguille solidaire de sa seringue en ayant soin de placer une compresse stérile autour du goulot. Ajuster précisément le volume en rejetant l'excès de liquide dans une compresse stérile. Déverrouiller l'aiguille ayant servi au prélèvement et la jeter, sans la recapuchonner dans un conteneur adapté à cet usage. Après avoir fini la préparation, une étiquette est posée là-dessus et un petit flacon peut être envoyé au laboratoire pour l'analyse chimique. Tout transport d'une unité centrale de reconstitution au service utilisateur doit être fait dans un conteneur rigide [38-40].

III. NOTION DE DOSE-BANDING (DB)

La dose-banding est définie comme étant des bandes ou fourchettes de doses avec des intervalles définis, préparées à l'avance et prêtes à l'emploi. C'est une détermination de la dose standard qui correspond en général à la moyenne des doses de la «bande» selon la surface corporelle du patient et la posologie [41]. Le choix des doses a été fait de telle sorte que, en utilisant une combinaison d'un maximum de trois ou quatre seringues, la dose délivrée ne diffère pas de plus ou moins 5% de la dose prescrite calculée en fonction de la surface corporelle du patient. Par exemple, si on prépare une dose x , on couvrira un intervalle de $[x-5\%x ; x+5\%x]$. Dans le cadre des DB, la préparation perd son caractère individuel destiné à un patient donné pour être réalisée en lot d'une dose x (notion de «bande»).

La dose x sera la dose médiane de la bande de concentration et les patients dont les doses prescrites se situeront entre $(x-5\%x$ et $x+5\%x)$ mg recevront une dose x [31]. Dans le cas des DB nous ne sommes plus dans le cas de préparations magistrales mais dans celui des préparations hospitalières.

On entend par préparation hospitalière «tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, par une pharmacie à usage intérieure d'un établissement de santé ou par un établissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé». La dose-banding est une alternative visant à abandonner la préparation magistrale au profit d'une approche plus industrialisée [42].

IV. CONTROLE QUALITE DE LA RECONSTITUTION

La toxicité spécifique des médicaments anticancéreux poussent les équipes pharmaceutiques à renforcer toujours leur système d'assurance qualité. La qualité est définie comme «l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences», selon l'ISO 9001-2015 [43]. On considère que les exigences sont des besoins ou des attentes, formulés ou non, qui peuvent être implicites ou explicites. Selon les BPF [25], la qualité représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Les BPP [24] ont une approche de gestion documentaire de la qualité. La qualité englobe différents concepts mais qui sont liés les uns aux autres. Le contrôle qualité est une forme d'inspection. On vérifie la répétabilité et la reproductibilité d'un procédé. Il peut par exemple consister à effectuer des tests analytiques sur des préparations finales afin de garantir que la concentration souhaitée et indiquée sur l'étiquetage est bien conforme à celle réellement contenue dans la préparation. Actuellement, il existe des unités de préparation d'anticancéreux couplées à un laboratoire de contrôle qualité pour répondre aux besoins et aux exigences réglementaires. Des préparations de chimiothérapie anticancéreuse y sont réalisées dans des conditions de sécurité optimale pour le patient et pour le personnel, selon les BPP [24], dans un environnement stérile validé et contrôlé et en plus l'efficacité du produit préparé dépend des cinq B (Bon produit, Bon patient, Bonne dose, Bon moment et Bonne voie d'injection).

Un contrôle rigoureux et systématique des préparations de chimiothérapies en temps réel avant dispensation est une activité certes non réglementairement obligatoire mais qui semble indispensable [44]. Malgré une sécurisation du processus de préparations avec le contrôle de tous les éléments nécessaires, des erreurs se produisent.

Une étude réalisée au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Nancy en 2009, sur 69663 préparations analysées, 0,36% d'erreurs ont été analysées. A Tours en 2009, 0,52% des 8893 préparations contrôlées dans six mois se sont révélées non conformes. Il en est de même à l'Hôpital Henri-Mondor de Créteil où 0,32% de non-conformité sur 6 mois ont été enregistrées. Donc, le contrôle après la préparation permet de déceler et d'éviter certaines complications liées aux non conformités [45].

**PARTIE II : PARTIE PRATIQUE SUR L'ETUDE DES INCOMPATIBILITES
PHYSICO-CHIMIQUES ET ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DES ATC**

CHAPITRE 1 : INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES

I. INTRODUCTION

Les réactions d'incompatibilité physico-chimiques peuvent se produire entre deux médicaments mais aussi entre un médicament et un solvant, un adjuvant, un récipient ou un dispositif médical [46].

Les incompatibilités physico-chimiques peuvent être de deux types :

- Physiques (visibles) : Il peut s'agir de la formation d'un précipité, de l'apparition d'une coalescence ou d'une coloration, d'un dégagement gazeux etc. La plupart de ces réactions résultent d'un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base.
- Chimiques (visibles ou invisibles) : Il s'agit par exemple de réactions d'oxydo-réductions, de changement de pH, de photo-réactions, d'hydrolyse etc. Ce type d'incompatibilité peut entraîner la dégradation d'un produit caractérisée par une inactivation d'un principe actif ou la formation d'un composé toxique.

Les incompatibilités surviennent généralement avant que les médicaments n'atteignent la circulation générale du patient [47].

II. APPAREILLAGE ET PRINCIPE

II.1 Infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge est une spectroscopie de bandes, une méthode d'indentification et de dosages non destructifs qui est basée sur l'absorption des radiations électromagnétiques. Il s'agit d'une méthode essentiellement qualitative, qui permet d'obtenir des informations structurales, ou pour tester la pureté d'une substance. Les différentes fonctions chimiques présentes sur une molécule donnée sont responsables de bandes d'absorption caractéristiques. Il existe deux sortes de spectromètres infrarouge : le spectromètre à balayage et le spectromètre à transformée de Fourier. Ce dernier permet l'accumulation et le calcul des moyennes des spectres successifs d'un même échantillon par une augmentation du temps d'accumulation afin d'obtenir des spectres avec de très faibles quantités de substance [48].

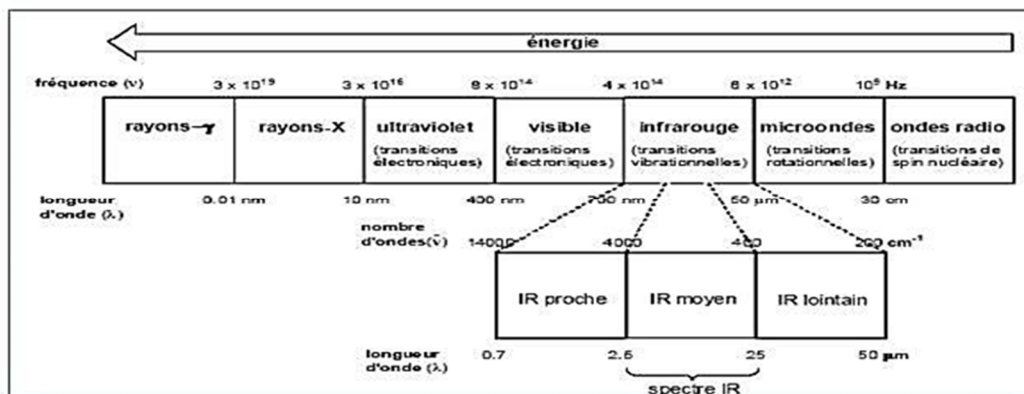


Figure 6: Spectre électromagnétique de la lumière et du domaine InfraRouge

Le domaine de l'infrarouge se subdivise en trois régions :

- Proche IR 0,8-2,5μ :13300-4000cm⁻¹
- IR moyen 2,5-25μ :4000-400cm⁻¹
- IR lointain 25-1000μ :400-10cm⁻¹

L'infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) est une méthode de caractérisation rapide, sensible et spécifique de la plupart des molécules. Elle est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Il y a absorption lorsque l'énergie des photons incidents correspond à celle d'une transition permise entre deux niveaux d'énergie vibrationnelle des groupements chimiques caractéristiques des molécules du matériau. Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela va dépendre aussi de la géométrie de la molécule en particulier de sa symétrie. Pour qu'une vibration soit active, il faut qu'elle entraîne une variation du moment dipolaire de la molécule. Donc, l'infrarouge permet d'identifier un composé inconnu ou les groupes caractéristiques d'une molécule, de suivre un processus réactionnel en étudiant l'apparition ou la disparition des bandes caractéristiques de certains groupes fonctionnels et de vérifier la pureté d'un produit connu par l'absence de bandes signalant la présence d'impureté [49, 50].

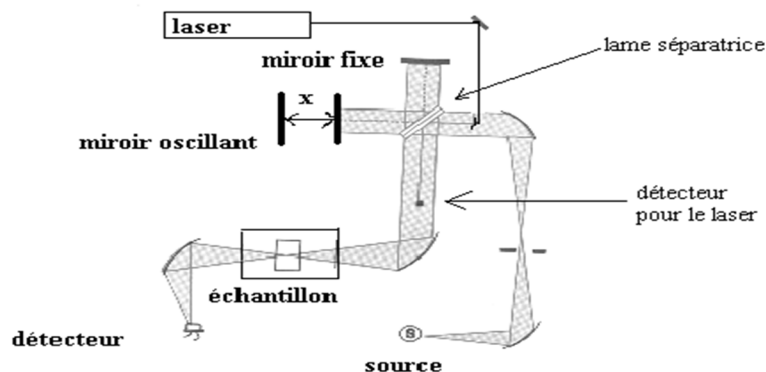


Figure 7: Schéma du spectrophotomètre à transformée de Fourier

La source émet un rayonnement polychromatique qui est envoyé dans un interféromètre de Michelson. Ce dernier est constitué d'une lame séparatrice qui permet d'envoyer une partie du faisceau vers un miroir fixe tandis que l'autre partie est envoyée vers un miroir mobile oscillant. Les deux faisceaux sont réfléchis à la surface des deux miroirs et se recombinaient sur le diviseur créant alors des interférences constructives ou destructives suivant la position du miroir mobile par rapport au miroir fixe. Le faisceau résultant passe ensuite à travers l'échantillon où il se produit une absorption sélective. L'énergie qui atteint le détecteur est donc la somme des énergies des deux faisceaux. Le signal transmis au cours du temps par le détecteur est traduit sous forme d'interférogramme. Cet interférogramme est ensuite traité par transformée de Fourier. C'est un processus mathématique permettant de décomposer un signal complexe, fonction du temps mais pas forcément périodique, en une somme de signaux simples de fréquences connues donc périodiques. Contrairement aux appareils à balayage à double faisceau, où le spectre de l'échantillon est obtenu directement par différence entre les deux trajets optiques (échantillon et milieu ambiant), en IRTF il est nécessaire de soustraire le spectre du milieu ambiant par ce qu'on appelle le «background» [49, 50].

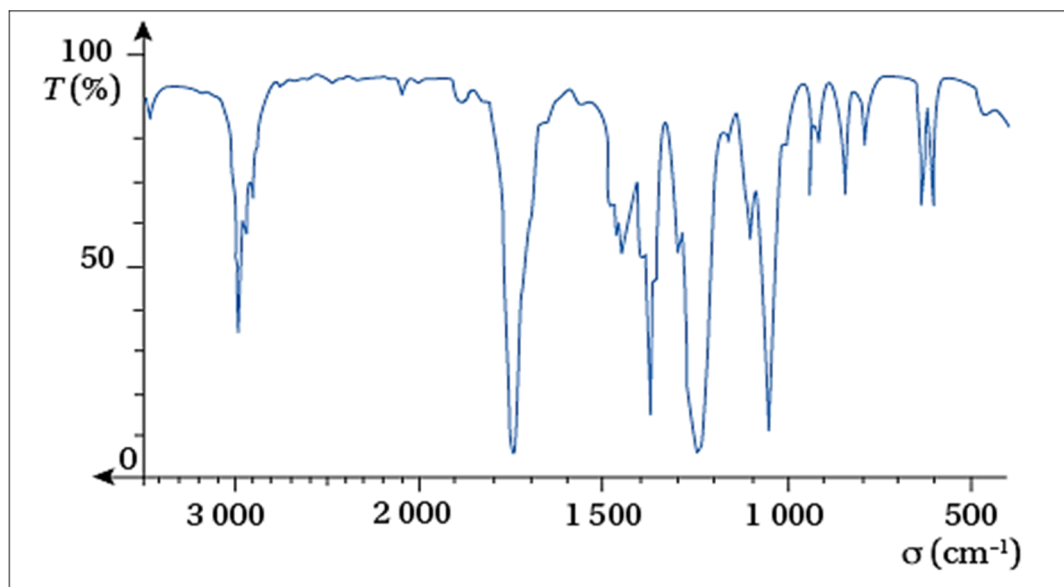


Figure 8: Exemple d'un spectre infrarouge d'un composé

L'infrarouge à Transformée de Fourier est une méthode très utilisée dans l'analyse des médicaments [51].

II.2. Spectrophotométrie UV-Visible

La spectrophotométrie UV-Visible correspond à l'étude des variations de grandeurs photométriques spectrales ou de leur équivalent énergétique résultant de l'interaction du rayonnement avec une substance placée sur le faisceau. Le domaine de longueur d'onde de l'UV se situe entre 10 nm à 400 nm, celui du visible se situe entre 400 nm à 800 nm.

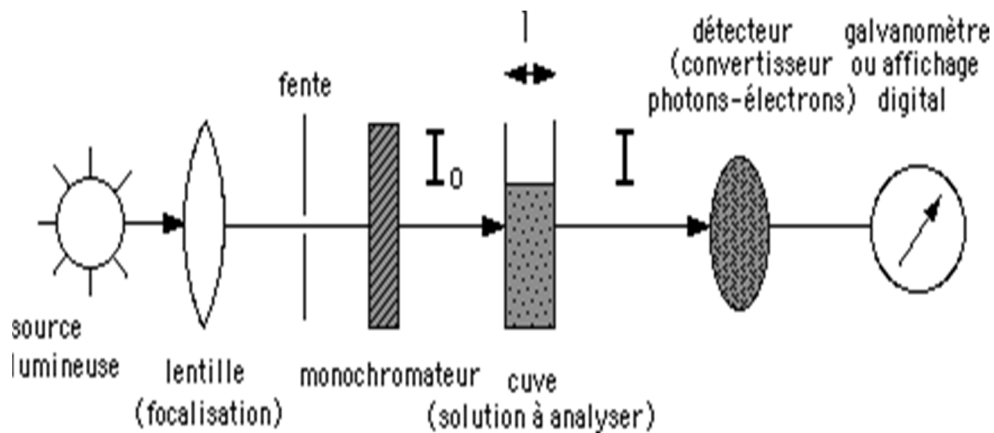


Figure 9: Principe du spectrophotomètre UV-Visible

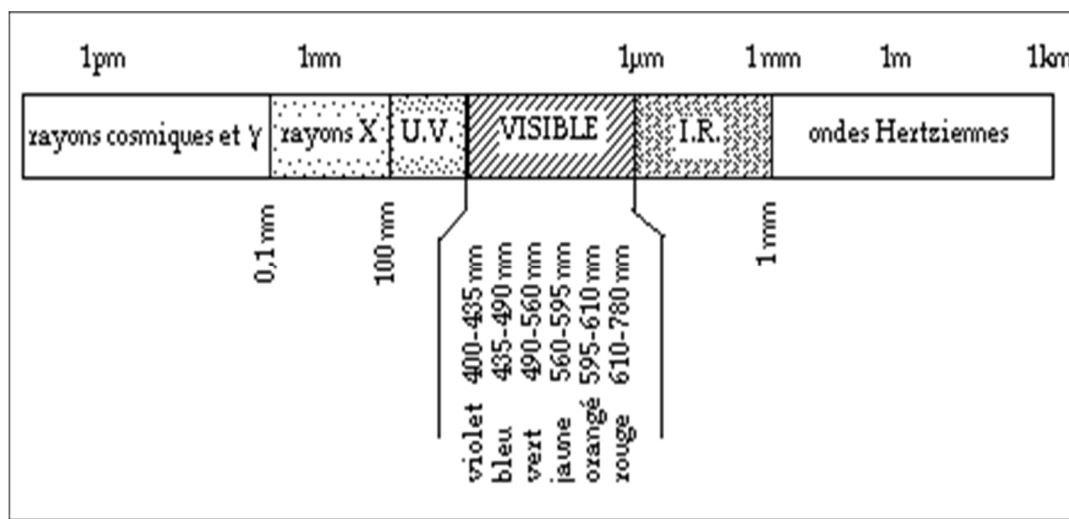


Figure 10: Spectre électromagnétique de la lumière et du domaine UV-Visible

Les applications analytiques de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-Visible concernent les molécules en solution ; elles peuvent être qualitatives et/ou quantitatives. Dans les deux cas, elles font appel à la loi de Beer-Lambert qui établit la relation entre intensité transmise I et intensité incidente I_0 . Il a été démontré que : $I = I_0 e^{-KCL}$, avec :

- I : Intensité transmise
- I_0 : Intensité incidente
- K : Constante de proportionnalité
- C : Constante de la solution en soluté absorbable
- L : Epaisseur de la solution traversée par le flux lumineux

Les groupements responsables de l'absorption UV-Visible (chromophores) sont des groupements fonctionnels dans lesquels les électrons sont délocalisés (doubles liaisons conjuguées, noyaux aromatiques etc). Le spectre UV-Visible d'une molécule en solution se définit comme la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde (λ) de la lumière incidente. Un spectre est enregistré à partir d'une solution de concentration connue dans un solvant déterminé, disposé dans une cuve d'épaisseur calibrée.

Une molécule pourra être caractérisée en spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-Visible par la description de son spectre $Abs = f(\lambda)$. Le spectre d'absorption UV-Visible permet de caractériser une molécule. Il est, par conséquent, un des critères d'identification de la molécule. Toutefois, l'absorption dans l'UV-visible permet plutôt de caractériser des groupements fonctionnels, et non une molécule dans son ensemble [48].

III. MATERIELS ET METHODES

III.1 Mise en contexte

Notre travail a été effectué au sein du laboratoire de chimie analytique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Nous avons procédé à un screening en étudiant, in situ, les incompatibilités physico-chimiques de quelques médicaments anticancéreux avec certains cations métalliques.

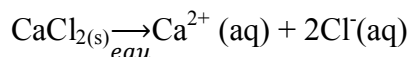
III.2 Les ions

Des ions de calcium (Ca^{2+}), du cuivre (Cu^{2+}), du fer (bivalent et trivalent), du magnésium (Mg^{2+}) et du zinc (Zn^{2+}) ont été sélectionnés pour notre travail.

III.2.1 Le calcium

a. Préparation de la solution du calcium

Le chlorure de calcium dihydraté ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$) dont le $PM=147,02g/mole$ a été utilisé pour préparer 5% du calcium. Pour se faire, 18,37g de $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ exactement pesés à l'aide d'une balance ont été dissous dans de l'eau distillée dans une fiole jaugée de 100 mL de manière à obtenir 5% de Ca^{2+} . Les 18,37g de $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ contiendraient 5g de calcium. L'équation de dissolution de ce composé peut s'écrire :



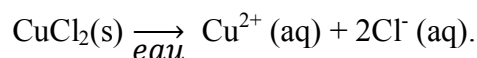
b. Réactions entre le calcium et les médicaments

Le mélange ion-médicament a été effectué dans un tube à hémolyse en verre. Nous avons mélangé 2 mL de la solution de calcium 5% prélevée par une pipette avec 0,2 mL de chaque médicament à partir du flacon initial en utilisant une micropipette.

III.2.2 Le cuivre

a. Préparation de la solution du cuivre

Le chlorure de cuivre dihydraté ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; $\text{PM}=170,48\text{g/mole}$) a été utilisé. Pour se faire, 13,41g ont été pesés puis dissous dans de l'eau distillée dans une fiole jauge de 100 mL. Cette masse contiendrait 5g en cuivre. Après dissolution une solution à 5% en cuivre a été obtenue. L'équation de dissolution peut s'écrire :



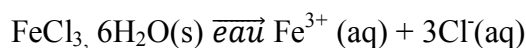
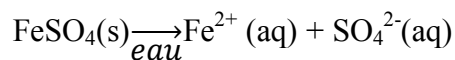
b. Réactions entre le cuivre et les anticancéreux

Comme pour le calcium, la solution de 5% en cuivre a été utilisée. Ainsi 0,1 mL de la solution prélevée par une pipette jaugée munie d'une pro-pipette ont été mélangés dans un tube à hémolyse en verre avec 1 mL de chaque médicament prélevé avec une micropipette de 100-1000 μL . Les médicaments étaient utilisés avec leurs concentrations initiales.

III.2.3 Le fer

a. Préparation des solutions de fer

Les solutions de fer bivalent et trivalent ont été préparées par dissolution dans 100 mL de l'eau distillée dans une fiole jaugée des quantités exactement pesées de 13,6 g FeSO_4 et 24,2 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, de manière à obtenir 5% fer Fe^{2+} et Fe^{3+} respectivement. Les équations de dissolution peuvent s'écrire :



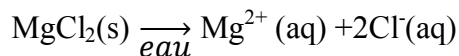
b. Réactions entre le fer et les anticancéreux

Nous avons mélangé 0,1 mL de la solution 5% en fer avec 1mL de médicament dans un tube en verre à hémolyse : sans agitation et nous avons observé le résultat.

III.2.4 Le magnésium

a. Préparation de la solution du magnésium

Le chlorure de magnésium hexahydraté ($\text{MgCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$) dont le $\text{PM}=203,30\text{g/mole}$ a été utilisé. La solution de 5% en Mg a été préparée après avoir pesé 41,83 g de $\text{MgCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$. Cette masse contiendrait 5g de magnésium ; ensuite elle a été dissoute dans de l'eau distillée dans une fiole jaugée de 100 mL. Ultérieurement, 62,746 g de $\text{MgCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$ ont servi pour la préparation de 7,5% en Mg. L'équation de dissolution peut s'écrire :



b. Réactions avec les anticancéreux

Pour l'étoposide, le carboplatine, le cyclophosphamide, la cytarabine, la dacarbazine et la vinblastine 0,2 mL de chaque médicament testé a été mélangé avec 2 mL de l'ion concentré à 5%. Mais pour la doxorubicine, cisplatine, méthotrexate, l'épirubicine et ifosfamide nous avons pris 0,5 mL du médicament mélangé avec 2 mL de l'ion concentré à 5%.

c. Droite d'étalonnage

La gamme d'étalonnage consistait à préparer une série de dilutions d'une solution étalon «mère», à mesurer l'absorbance de chacune de ces solutions étalons «filles», puis à tracer la courbe d'étalonnage : Absorbance en fonction de la concentration ($A = f(c)$). L'absorbance de la solution à doser est mesurée dans les mêmes conditions, puis reportée sur la courbe d'étalonnage si l'on veut chercher sa concentration [49]. Nous avons utilisé pour notre étude Microsoft Excel[®] version 2007 pour tracer nos courbes d'étalonnage.

d. Le coefficient de corrélation

Le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson est un indice statistique qui exprime l'intensité et le sens (positif ou négatif) de la relation linéaire entre deux variables quantitatives.

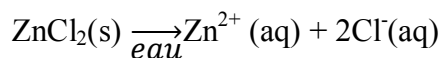
C'est une mesure de la liaison linéaire, c'est-à-dire de la capacité de prédire une variable x par une autre y à l'aide d'un modèle linéaire. C'est un paramètre important dans l'analyse de la régression linéaire. En revanche, ce coefficient est nul lorsqu'il n'y a pas de relation linéaire entre les variables. Ce coefficient varie entre +1 et -1. L'intensité de la relation linéaire sera donc d'autant plus forte que la valeur du coefficient est proche de +1 ou -1 et d'autant plus faible qu'elle s'approche du zéro.

Une valeur proche de +1 montre une forte liaison entre les deux caractères : c'est une relation linéaire croissante. Une valeur proche de -1 montre également une forte liaison mais la relation linéaire entre deux caractères est décroissante. Une fois la relation est linéaire, on peut utiliser la connaissance de x pour prédire les valeurs de y.

III.2.5 Le Zinc

a. Préparation de la solution

Le chlorure de zinc ($ZnCl_2$; $PM=136,28g/mole$) a été utilisé pour la préparation d'une solution du zinc (Zn^{2+}) à 5%. Pour cela, une dissolution dans de l'eau distillée d'une quantité exactement pesée de 10,42g a été effectuée dans une fiole jaugée de 100 mL. L'équation de dissolution peut s'écrire :



b. Réactions avec les anticancéreux

Nous avons mélangé 0,1 mL de la solution 5% en fer avec 1 mL de médicament dans un tube en verre à hémolyse : sans agitation et nous avons observé le résultat.

III.3 Les médicaments

La bléomycine sulfate, Carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, doxorubicine sous forme chlorhydrate, épirubicine, ifosfamide, méthotrexate et la vinblastine ont été testés lors de notre travail. Le tableau X résume tous les médicaments testés pour l'étude des incompatibilités physico-chimiques entre ceux-ci et les ions métalliques.

La reconstitution des médicaments a été effectuée directement dans les flacons d'origine à l'aide des seringues stériles ; une légère agitation pour homogénéiser certains produits était nécessaire. Les médicaments ont été testés directement après la reconstitution et par la suite gardés au réfrigérateur. Pour la reconstitution de la doxorubicine un ultrason a été utilisé pour bien homogénéiser la solution.

Tableau X: Médicaments utilisés pour l'étude physico-chimique

Médicaments (DCI)	Concentration
Etoposide	Un flacon de 100 mg/5 mL, une solution injectable pour perfusion en intraveineuse a été utilisé. Excipients : acide citrique, alcool benzylique, polysorbate, macrogol et l'éthanol
Carboplatine	Dosage de 150 mg/15 mL, à conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Solvants de dilution G5% ou NaCl 0,9%
Epirubicine	Dosage : 2 mg/mL, un flacon de 25 mL Excipients : NaCl, HCl (E507) et EPPI
Cyclophosphamide	Dosage 200 mg de cyclophosphamide anhydre à conserver en dessous de 25°C. Il a été reconstitué avec 10mL de l'eau distillé pour notre analyse. Excipients : carbonate de calcium, hydrogénophosphate de calcium, carmellose sodique, gélatine, glycérol, lactose, amidon de maïs, stéarate de Mg, macrogol, cire de glycérol minéral, polysorbate et polyvidone.
Cytarabine	Dosage 500 mg : lyophilisat pour usage parentéral. Le lyophilisat a été reconstitué avec 10 mL de NaCl 0,9% pour notre travail.
Vinblastine sulfate	Dosage 1mg/mL solution injectable, dans un flacon de 10mL. Solution jaune claire et transparente
Bléomycine sulfate	Dosée à 15 mg de poudre et solvant pour solution injectable. Un flacon de poudre est reconstitué avec une ampoule d'EPPI
Vincristine	Dosée à 1mg dans flacon de 1 mL Excipients : Mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique
Dacarbazine	Dosage : 100 mg, poudre pour suspension injectable Le produit a été reconstitué avec 10mL de NaCl 0,9% Excipients : Acide citrique et mannitol
Doxorubicine Chlorhydrate	Dosage : 50 mg, reconstitué avec 20 mL et 50 mL de l'eau distillée pour notre analyse. Excipients : Lactose, hydroxyde de sodium et EPPI
Ifosfamide	Dosage 500 mg de poudre, reconstitué avec 10 mL d'eau distillée pour notre analyse.
Cisplatine	Dosée à 1mg/mL de solution injectable. Excipients : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique acide, EPPI
Méthotrexate	Dosage 25mg/mL de solution injectable à conserver à l'abri de la lumière à une température <25°C. A utiliser extemporanément après dilution. Excipients : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (E524), EPPI.

III.4 Analyse par l'examen visuel, UV-Visible et Infrarouge

III.4.1 Analyse par l'examen visuel

Nous avons observés à l'œil nu, les tubes dans lesquelles nous avons mélangé l'ion et le médicament et nous nous sommes limités à trois jours pour observer le changement dans des tubes.

III.4.2 Analyse par infrarouge

Pour notre étude, nous avons utilisé la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) de marque Jasco-460_{plus} du laboratoire de chimie analytique dont le contrôle s'effectue continuellement par laser, pour l'analyse de quelques résultats surtout les précipités. Chaque précipité formé a été lavé (avec l'eau distillée) lors de la filtration sur du papier filtre puis séché dans une étuve jusqu'à l'obtention d'une poudre. Nous avons procédé par la suite au pastillage. Le pastillage consistait à un mélange du précipité avec du KBr (1 à 2% du précipité, 98 à 99% de KBr) pour former une poudre fine dans un petit mortier suivi d'une compression de cette poudre à l'aide d'une presse hydraulique pour obtenir une pastille de 2-3 mm de diamètre, puis la pastille était placée devant le faisceau IR. L'analyse était précédée par un «background» afin de soustraire le spectre du milieu ambiant.

III.4.3 Analyse par UV-Visible

La méthode que nous avons utilisée, pour l'analyse de certaines colorations, repose sur l'utilisation d'un spectrophotomètre UV-Visible (UV-1800 RAY LEIGH) du laboratoire de chimie analytique et l'emploi des cuves en quartz. L'appareil nous a permis de travailler dans une gamme de longueurs d'ondes allant de 200 à 800 nm. Des dilutions ont été effectuées sur les médicaments et sur les ions avant l'analyse.

IV. RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1 Le calcium

IV.1.1 Par l'analyse visuelle

Le calcium a formé à j_1 un précipité blanc avec l'étoposide (Figure 11). Ce dernier a été analysé par IRTF. Il a formé avec la doxorubicine des particules en suspension et une coloration jaunâtre avec le méthotrexate. Il n'y a eu ni changement ni coloration avec le Carboplatine, le cyclophosphamide, la cytarabine, la vinblastine, la dacarbazine, l'ifosfamide, la cisplatine, la vincristine, et la bléomycine.



Figure 11: Précipité obtenu entre l'Etoposide et le calcium

IV.1.2 Par analyse IR : Etoposide-calcium

L'étoposide dont la formule développée est indiquée (Figure 12) a formé lors d'un mélange avec le calcium un précipité blanc (Figure 11).

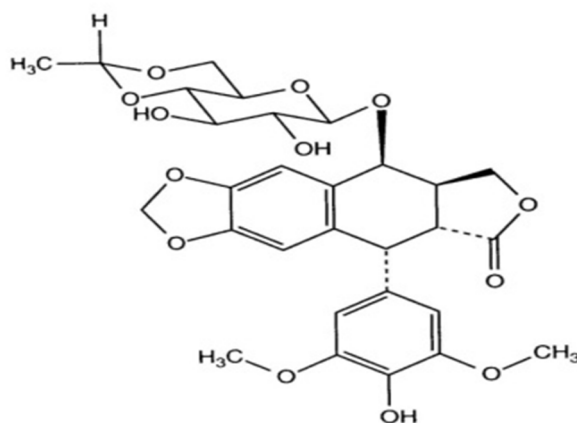


Figure 12 : Formule développée de l'étoposide

L'analyse du précipité blanc obtenu a donné le spectre ci-après (Figure 13).

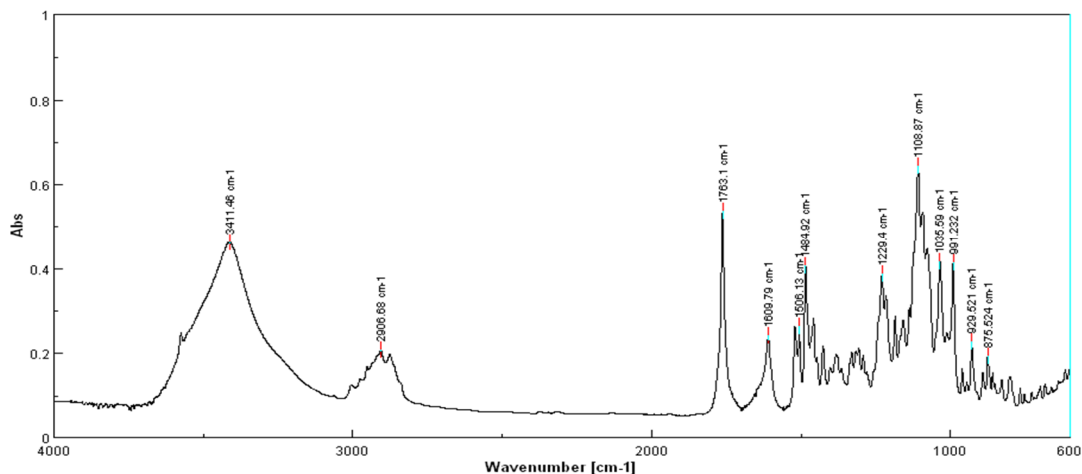


Figure 13: Spectre IR du précipité formé entre l'étoposide-calcium

Remarque: Pour tous les spectres obtenus par l'analyse IRTF, nous avons procédé à une analyse fonctionnelle en déterminant les groupements chimiques de la molécule qui a été mélangé avec l'ion. Pour se faire, nous nous sommes basés sur la position des bandes, l'intensité des bandes et la largeur des bandes en divisant le spectre en 6 zones. Et après nous avons comparé le résultat avec le spectre d'origine de la molécule seule.

Ainsi, le spectre obtenu (Figure 13) est un spectre de bandes. Pour identifier cette molécule, nous avons cherché à déterminer les groupements fonctionnels de l'étoposide et leurs domaines d'absorption en se basant sur la position des bandes, l'intensité des bandes et largeurs des bandes afin de déterminer sa structure. Pour conclure sur l'analyse, la comparaison résultat obtenu à celui d'origine a été nécessaire (Figure14).

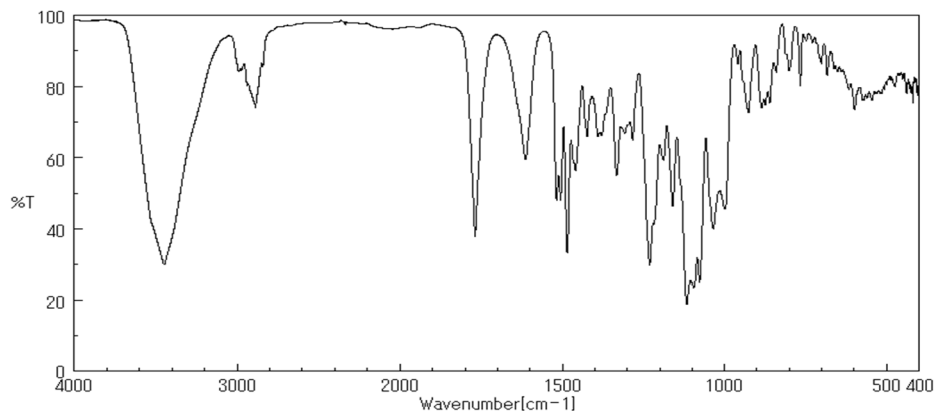


Figure 14: Spectre IR de l'étoposide dans le disque de KBr

Ce spectre original de l'étoposide donne les nombres d'ondes suivants :

3448	30	1518	48	1390	66	1116	19	885	74
2989	84	1506	48	1333	55	1077	25	801	85
2886	74	1485	33	1283	65	1035	40	766	80
1769	38	1459	56	1230	30	998	46	701	86
1614	60	1424	66	1159	46	926	73	683	83

Figure 15: Nombre d'ondes du spectre de l'étoposide

L'étoposide (Figure 12) a plusieurs groupements fonctionnels. L'analyse fonctionnelle par découpage du spectre (Figure 13) en 6 zones donne les bandes principales suivantes :

Zone 1 > à 3200 cm^{-1} dans cette zone nous observons des vibrations d'allongement. Nous avons une bande large et intense à 3411,48 cm^{-1} qui correspondrait aux deux groupements OH de l'étoposide.

Zone 2 entre 3000 et 3100 cm^{-1} dans cette zone nous n'avons aucun pic. Et par ailleurs cette zone correspondrait au groupement =C-H qui n'est pas présent dans notre molécule.

Zone 3 de 2700 à 3000 cm^{-1} nous avons dans cette zone une bande à 2906,63 cm^{-1} ce qui correspondrait aux groupements -CH₂ ou -CH₃ du composé.

Zone 4 de 1600 à 1800 cm^{-1} nous avons dans cette zone deux bandes à 1763,1 cm^{-1} et à 1609,79 cm^{-1} ce qui correspondrait aux groupements cétones C=O de notre composé.

Zone 5 de 1450 à 1600 cm^{-1} nous observons une bande principale à 1484,92 cm^{-1} et d'autres bandes faibles ce qui correspondrait aux groupements C=C de notre composé autrement dit aux deux cycles benzéniques de la molécule.

Zone 6 de 1000 à 1200 cm^{-1} nous avons deux bandes à 1108,87 cm^{-1} et à 1035,59 cm^{-1} ce qui correspondrait aux groupements C-O du composé.

Des spectres $< 1000 \text{ cm}^{-1}$ sont aussi présents sur les deux spectres et pourraient être des empreintes de la molécule.

Par cette analyse, les principaux groupements fonctionnels de l'étoposide sont représentés. Avec la comparaison des nombres d'ondes de la molécule originale nous pouvons confirmer que notre précipité était de l'étoposide.

Donc l'étoposide concentré à 20mg/mL précipite in situ en présence du calcium à 5%.

IV.2 Le cuivre

IV.2.1 Par analyse visuelle

Une coloration bleue ciel a été observée quand nous avons mélangé le cuivre avec la carboplatine, la vinblastine, ifosfamide, cisplatine et la cytarabine. Une coloration verte entre dacarbazine et cuivre. Un trouble avec le méthotrexate et une coloration mauve avec l'épirubicine et doxorubicine. Toutes ces changements indiqueraient une incompatibilité éventuelle mais nous avons pris pour notre étude d'observer la coloration verte qui s'était formée entre la dacarbazine et le cuivre (Figure 16) et d'analyser le trouble formé avec le méthotrexate. Il n'y a eu ni précipité ni coloration avec la vincristine, bléomycine et l'étoposide. Tout manque de changement de coloration n'exclut pas une éventuelle complexation.

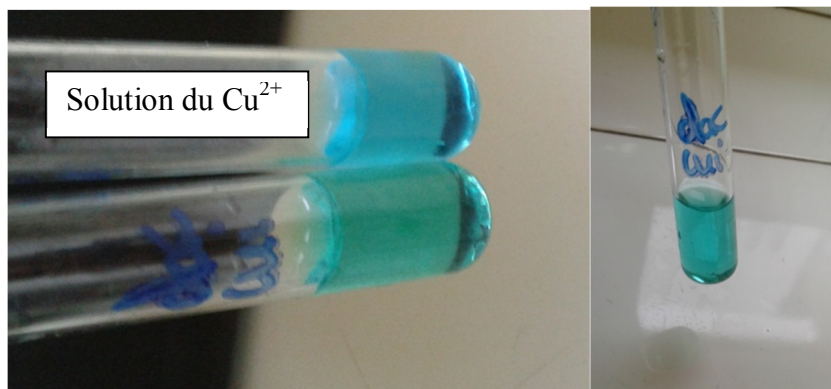


Figure 16: Photo montrant la coloration verte formée entre dacarbazine-cuivre

IV.2.2 Analyse par IR : Méthotrexate-cuivre

Le méthotrexate dont la formule développée (Figure 17) a formé un trouble qui par après avait précipité lors du mélange avec le cuivre.

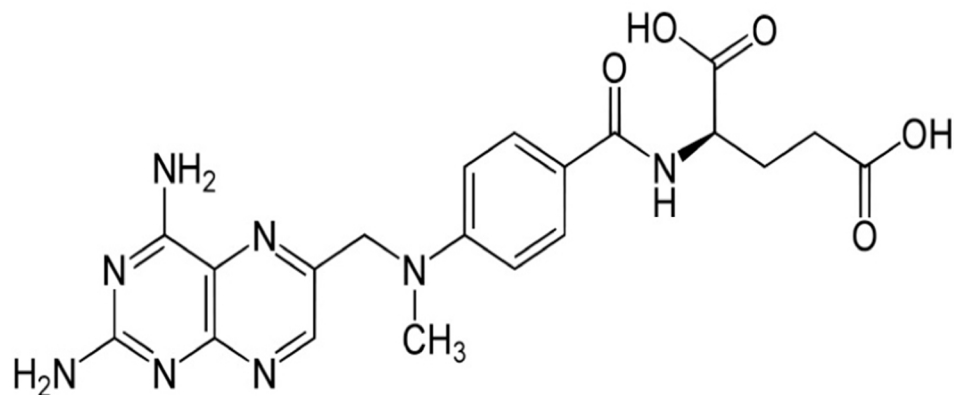


Figure 17 : Formule développée du méthotrexate

Le spectre obtenu après l'analyse infrarouge du précipité formé entre méthotrexate-cuivre est le suivant :

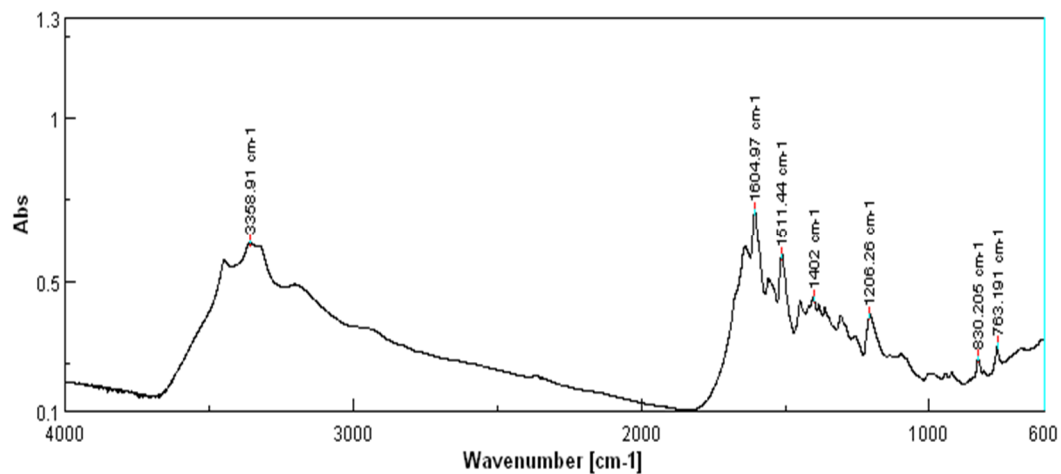


Figure 18: Spectre IR du précipité formé entre Méthotrexate-cuivre

Pour identifier le précipité obtenu, nous avons utilisé l'analyse fonctionnelle des groupements suivie d'une comparaison avec le spectre original du méthotrexate (Figure 19).

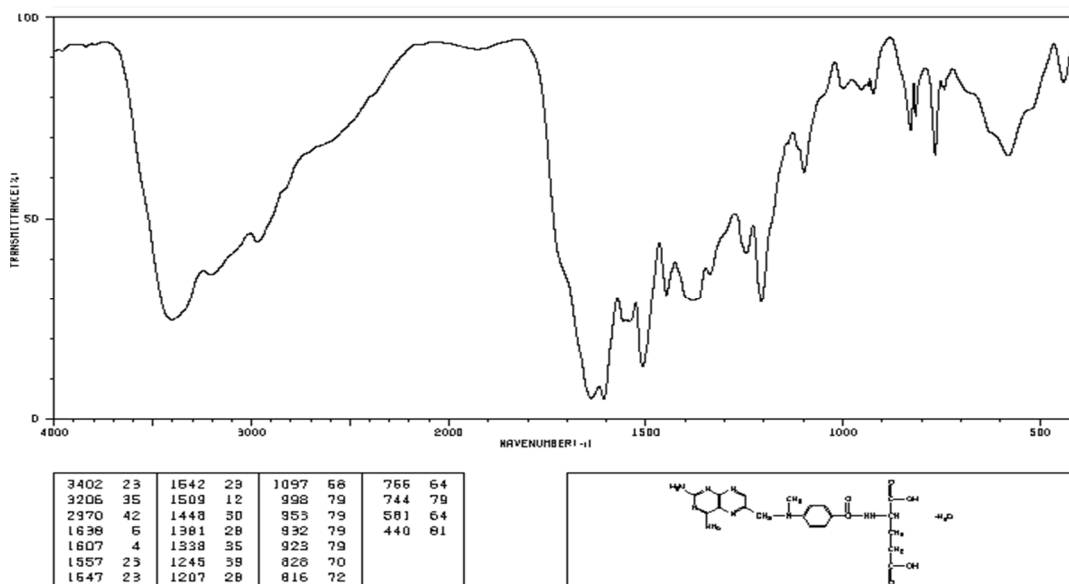


Figure 19: Spectre IR du méthotrexate dans les disques du KBr

L'analyse fonctionnelle du spectre (Figure 18) par découpage en 6 zones donne les bandes principales suivantes :

Zone 1 > à 3200 cm^{-1} nous avons dans cette zone une bande très large avec un pic principal à $3358,91\text{ cm}^{-1}$ et d'autres pics qui ne sont pas répertoriés. Cette bande pourrait être due aux groupements ν_{OH} carboxyliques et aux groupements ν_{NH} des amines primaires et secondaires du composé.

Zone 2 entre 3000 et 3100 cm^{-1} pas de bande principale mais le prolongement de la bande précédente.

Zone 3 de 2700 à 3000 cm^{-1} nous avons dans cet intervalle une bande qui apparaît même si elle n'est pas répertoriée : présence des groupements $-\text{CH}_2$ et $-\text{CH}_3$ dans le composé.

Zone 4 de 1600 à 1800 cm^{-1} nous avons une bande à $1604,97\text{ cm}^{-1}$ et une autre qui n'est pas répertoriée : présence des groupements $\text{C}=\text{O}$

Zone 5 de 1450 à 1600 cm^{-1} : Zone représentée par une bande à $1511,44\text{ cm}^{-1}$ ce qui correspondrait à la présence du noyau benzénique dans le composé

Zone 6 de 1000 à 1200 cm^{-1} nous pouvons attribuer à cette zone la bande à $1206,28\text{ cm}^{-1}$. Cette zone correspondrait au groupement $\text{C}-\text{O}$ ou $\text{C}-\text{N}$

Par cette analyse, les principaux groupements fonctionnels du méthotrexate sont représentés. Avec la comparaison du spectre de la molécule originale nous pouvons confirmer que notre précipité était du méthotrexate.

Donc le méthotrexate concentré à 25mg/mL précipite in situ en présence du cuivre à 5%.

IV.2.3 Analyse par UV-Visible : Dacarbazine-cuivre

Pour analyser les spectres, 1 mL de la dacarbazine dosée à 10 mg/mL a été mélangé avec $0,1\text{ mL}$ de cuivre 5% et complété avec de l'eau distillée pour avoir un volume de 2 mL et nous avons enregistré le spectre.

Par cette analyse à partir des solutions concentrées, le spectre n'apparaissait pas clair d'où des dilutions, ont été nécessaires (Tableau XI), pour bien visualiser l'allure du spectre lors de l'analyse. Par la suite, nous avons effectué un mélange volume par volume (v/v) sans ajout d'eau distillée. Le volume total analysé était de 2 mL et nous avons gardé ces spectres obtenus par mélange v/v.

Tableau XI: Dilutions et concentrations de la dacarbazine

Dilutions de la dacarbazine	Concentration (g/L)
1/5	2
1/10	1
1/20	0,5
1/40	0,25
1/60	0,16666

Nous avons remarqué qu'il y a dans le spectre dacarbazine seule, une absence du pic entre 350-400 nm. Les spectres ont été analysés et nous avons constaté qu'il y a une augmentation du pic à 378 nm proportionnelle à la concentration en dacarbazine en présence du cuivre. Entre 350 et 400 nm nous avons constaté l'apparition d'un pic en présence du cuivre, ce qui a mis en évidence une éventuelle interaction cuivre-dacarbazine. La complexation cuivre-dacarbazine pourrait être de couleur jaune mais avec l'excès de cuivre, elle apparait sous forme verdâtre.

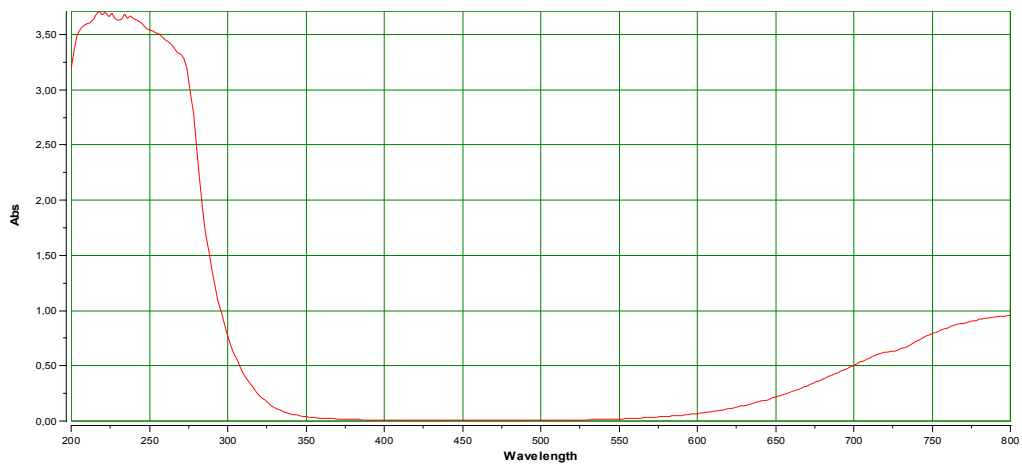


Figure 20: Spectre UV-Visible de la solution du cuivre 1% seul

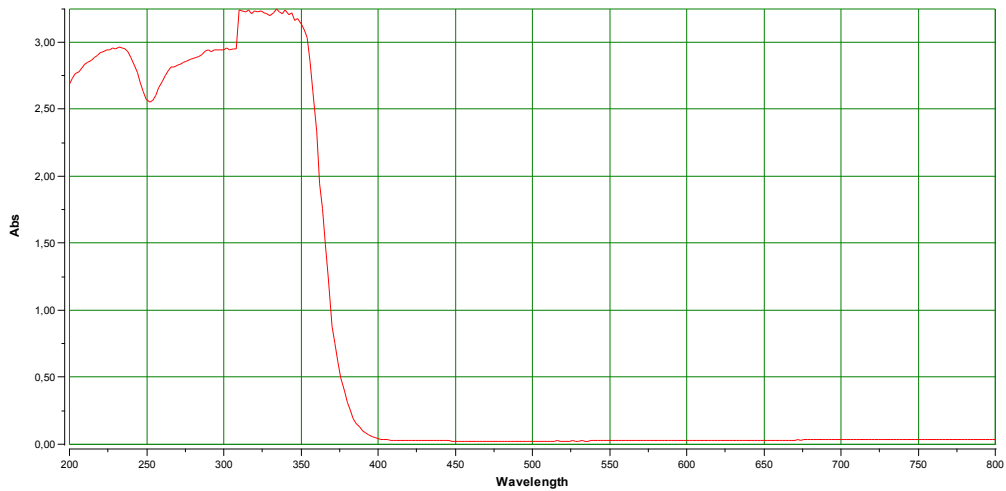


Figure 21: Spectre UV-Visible de la solution de dacarbazine 1/60 seule

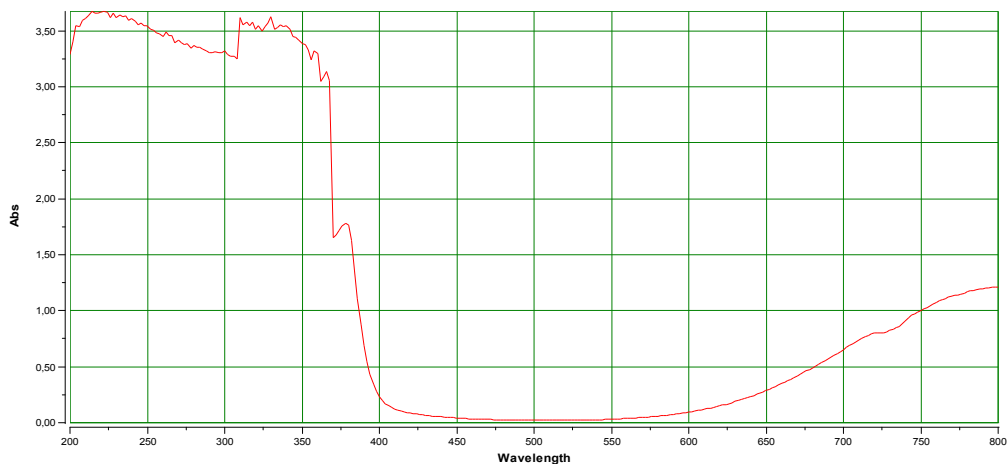


Figure 22: Spectre UV-Visible de la solution de dacarbazine 1/20-cuivre 1%

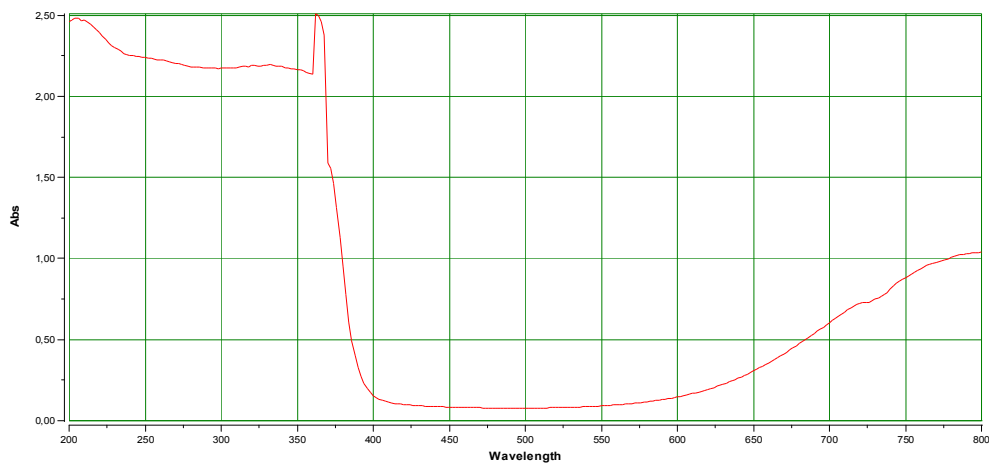


Figure 23: Spectre UV-Visible de la solution de dacarbazine 1/60-cuivre1%

Les amines forment avec le cuivre des complexes stables [52] et nous avons remarqué au cours de l'étude que la coloration des solutions n'a pas changé. Le complexe formé avec la dacarbazine-cuivre pourrait ressembler à celui du complexe synthétisé entre la dacarbazine-zinc [23].

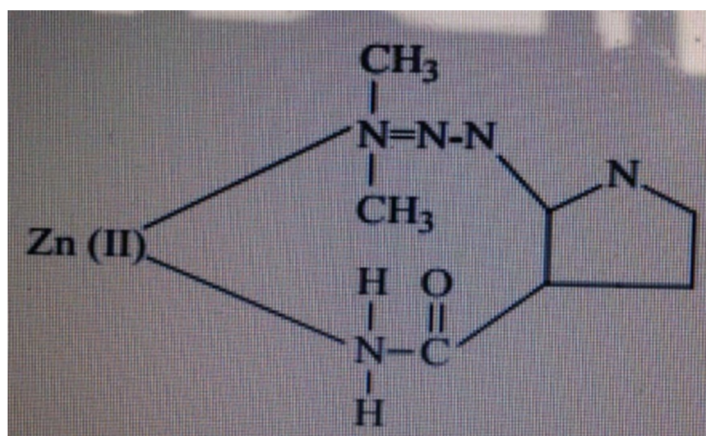


Figure 24 : Complexe synthétisé entre dacarbazine-zinc

IV.3 Le fer

IV.3.1 Par analyse visuelle

Pour le fer bivalent (Fe^{2+}) : Un trouble a été formé avec l'étoposide, le cyclophosphamide et le méthotrexate à j_0 . Une coloration noirâtre a été observée avec la doxorubicine et l'épirubicine. Un précipité avec la cytarabine et le méthotrexate à j_1 . Il n'y a eu ni précipité ni coloration avec la bléomycine, dacarbazine, vinblastine et carboplatine.

Pour le fer trivalent (Fe^{3+}) : Une coloration rouge avec l'étoposide et la cytarabine a été observée. Une coloration jaune avec la carboplatine, le cyclophosphamide, la vinblastine, la dacarbazine, l'ifosfamide et la cisplatine. Une coloration noirâtre avec la doxorubicine et l'épirubicine. Un précipité à j_1 avec le méthotrexate. Il n'y a eu ni précipité ni coloration avec la vincristine et la bléomycine sulfate.

IV.3.2 Analyse par UV-Visible : Cytarabine - Fe^{3+}

La coloration rouge-brique formée par la cytarabine avec le Fe^{3+} a été exploitée par spectrophotométrie UV-Visible.

Des dilutions de la solution du fer et de la cytarabine ont été effectuées. Pour se faire, 1 mL de cytarabine diluée au 1/20 a été mélangé avec 1mL de Fe^{3+} au 1/200.

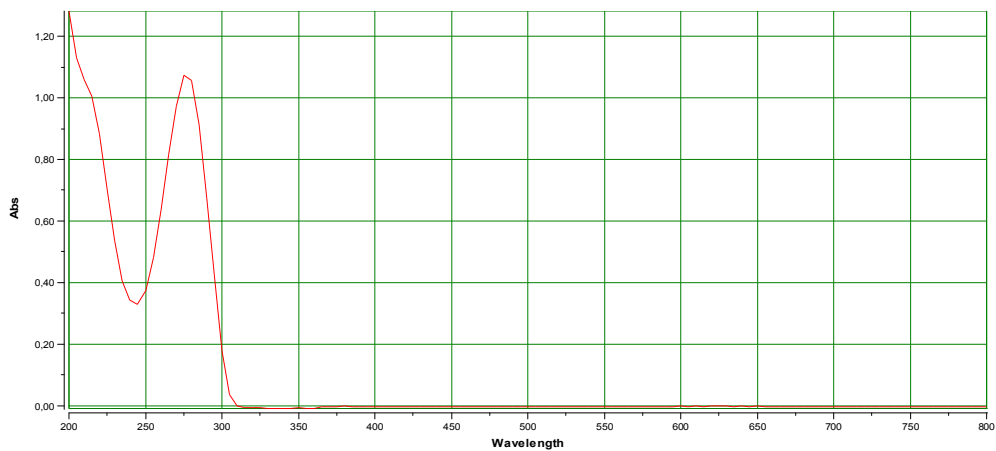


Figure 25: Spectre UV-Visible de la solution de cytarabine et l'eau (275 ; 1,07)

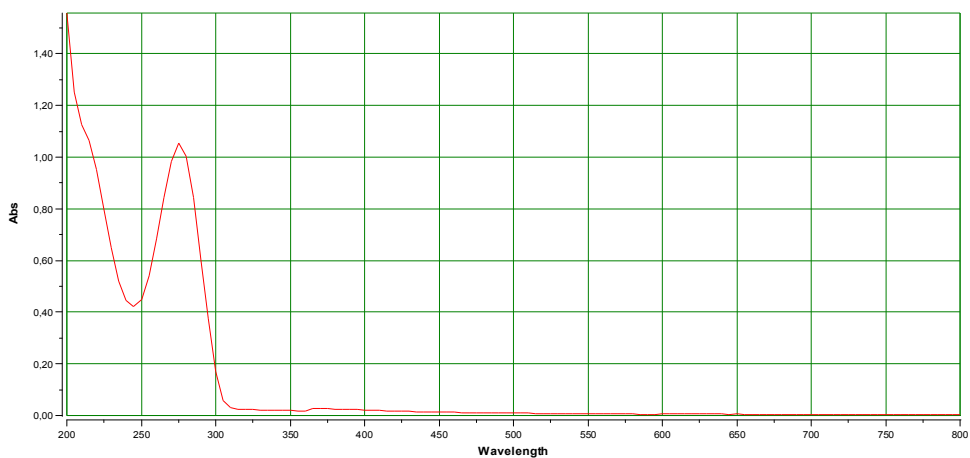


Figure 26: Spectre UV-Visible de la solution de cytarabine-fer³⁺ (275;1,05)

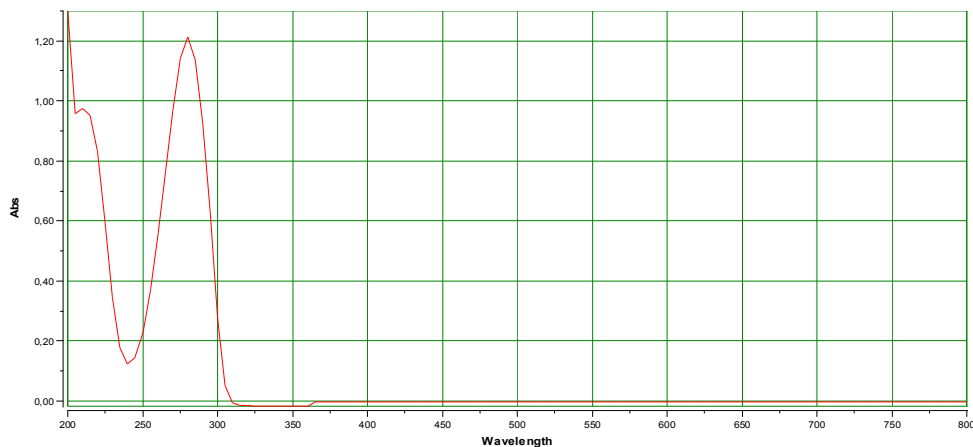


Figure 27: Spectre cytarabine-eau-HCl (280;1,21); (275 ; 1,14)

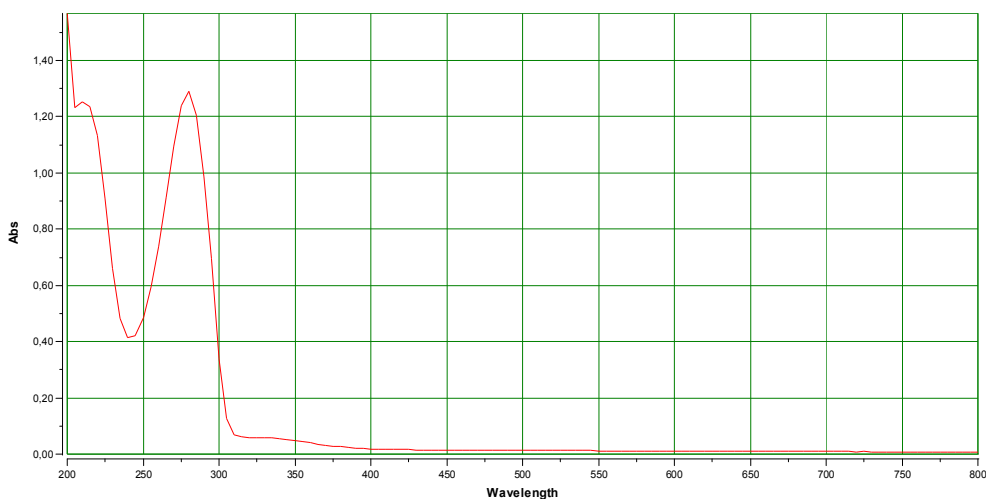


Figure 28 : Spectre UV-Visible de cytarabine-fer³⁺-HCl (280;1,29); (275;1,24)

Nous avons remarqué que la λ maximale d'absorption (275 nm) est la même en présence comme en absence du fer ; ainsi l'intensité est presque la même. Nous avons acidifié les solutions contenant la cytarabine-fer et nous avons enregistré les spectres (Figure 28), aucun changement n'a été observé. Aux solutions acidifiées par 0,1 mL de HCl 1N, de la soude concentrée a été ajoutée et on a assisté à une précipitation spontanée du fait que la soude réagirait avec le fer.

Après l'analyse de ces spectres, nous avons conclu que la coloration n'était pas due à une éventuelle complexation.

IV.3.3 Analyse par IR : Le fer avec le méthotrexate, étoposide et cytarabine

La cytarabine (Figure 29) a formé un précipité avec le fer bivalent.

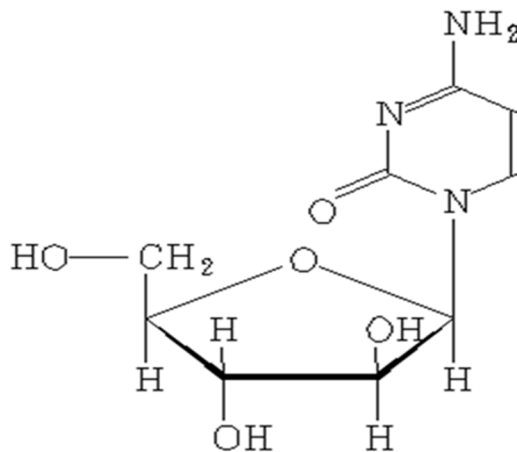


Figure 29 : Formule développée de la cytarabine

- L'analyse du précipité formé entre Cytarabine-Fe²⁺ a donné le spectre suivant :

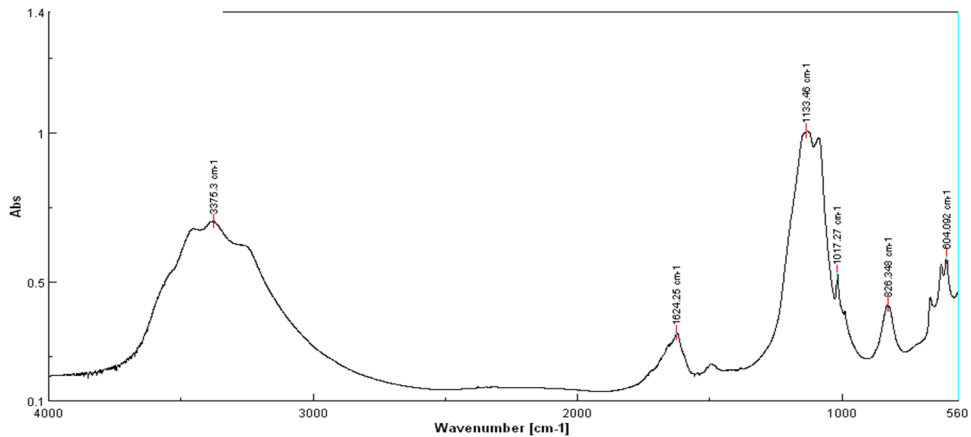


Figure 30: Spectre IR du précipité formé entre cytarabine-Fe²⁺

Après avoir obtenu ce spectre nous avons procédé à l'analyse fonctionnelle de ce spectre pour identifier le composé. L'analyse fonctionnelle était suivie d'une comparaison du résultat avec le spectre d'origine (Figure 31).

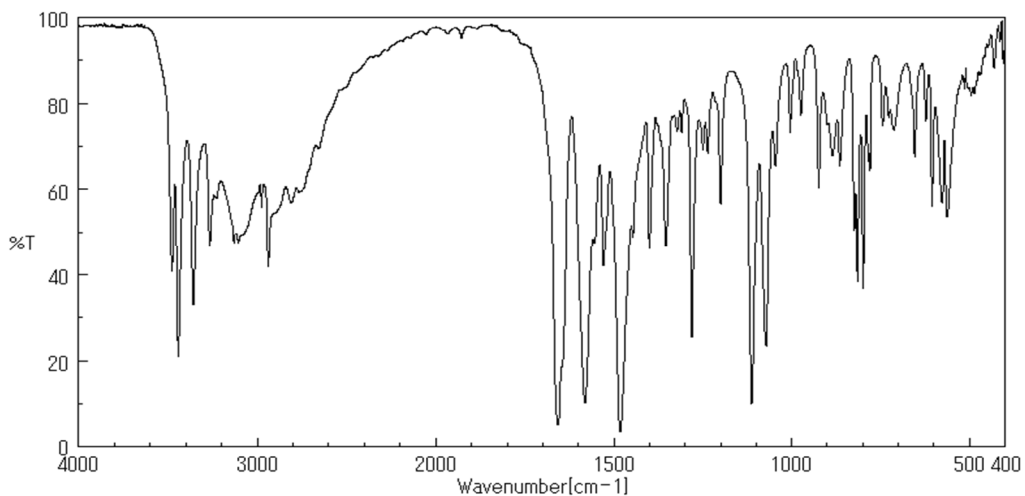


Figure 31: Spectre IR de la cytarabine dans des disques du KBr

Le nombre d'ondes et la transmittance sont les suivant :

3477	41	2939	42	1400	46	1071	23	815	38	622	76
3441	21	1658	5	1354	47	1004	73	798	37	605	56
3358	33	1582	10	1281	26	973	77	779	64	577	57
3265	47	1529	42	1200	57	924	60	713	74	562	54
3106	47	1483	4	1112	10	864	65	653	68		

Figure 32: Nombre d'ondes de la cytarabine en IR

L'analyse fonctionnelle du spectre cytarabine-Fe²⁺ donne les principales bandes suivantes :

Zone 1 > 3200 cm⁻¹ : nous avons à cette zone une bande large dont le pic principal est à 3375,3 cm⁻¹. Cette bande correspondrait aux groupements ν_{OH} et aux groupements amines primaires et secondaires ν_{NH} .

Zone 2 entre 3000 et 3100 cm⁻¹ : pas de bande dans cette zone sauf le prolongement de la bande précédente.

Zone 3 entre 2700 et 3000 cm^{-1} : pas de bande répertoriée dans cette zone

Zone 4 de 1600 à 1800 cm^{-1} : une bande à 1624,26 cm^{-1} est présente ce qui correspondrait au groupement cétone du composé

Zone 5 de 1450 à 1600 cm^{-1} : pas de bande visible dans cette zone

Zone 6 de 1000 à 1200 cm^{-1} : une bande intense à 1133,48 cm^{-1} et une autre à 1017,27 cm^{-1} sont bien visibles

Par comparaison de cette analyse du spectre obtenu avec les nombres d'ondes de la cytarabine originale nous pourrions dire que le précipité obtenu n'était pas de la cytarabine.

- Etoposide- Fe^{2+}

Le spectre obtenu par analyse du précipité dans du KBr est le suivant :

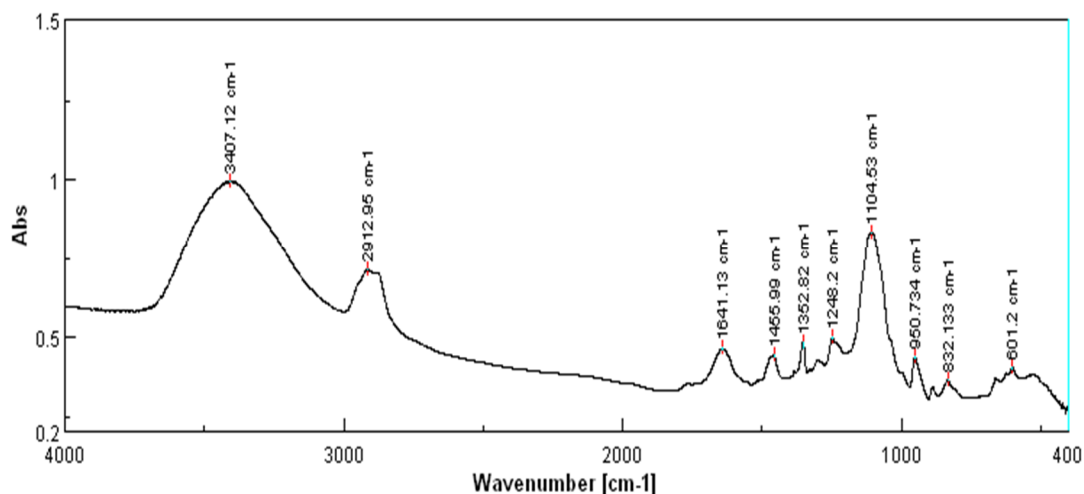


Figure 33: Spectre IR du précipité formé entre étoposide- Fe^{2+}

Nous avons effectué une analyse fonctionnelle de ce spectre suivi d'une comparaison à celui de l'étoposide originale. Le découpage en 6 zones donne les bandes principales suivantes :

Zone 1 > à 3200 cm^{-1} : nous avons une bande large à 3407,12 cm^{-1} ce qui correspondrait au groupement OH du composé

Zone 2 entre 3000 et 3100 cm^{-1} : pas de bande dans cette zone si ce n'est que le prolongement de la précédente

Zone 3 de 2700 à 3000 cm^{-1} : une bande à 2912,95 cm^{-1} est bien visible, ça correspondrait aux groupements $-\text{CH}_2$ et $-\text{CH}_3$

Zone 4 de 1600 à 1800 cm^{-1} : nous avons une bande à 1641,13 cm^{-1} , cette bande correspondrait au groupement $\text{C}=\text{O}$ du composé

Zone 5 de 1450 à 1600 cm^{-1} : nous avons une bande à 1455,99 cm^{-1} correspondrait au groupement $\text{C}=\text{C}$ du composé

Zone 6 de 1000 à 1200 cm^{-1} : nous avons une bande intense à 1104,53 cm^{-1} , cette bande serait celle du groupement $\text{C}-\text{O}$ du composé

Par cette analyse, les principaux groupements fonctionnels de l'étoposide étaient représentés. Avec la comparaison du spectre de la molécule originale nous pouvons confirmer que notre précipité était de l'étoposide. Donc, l'étoposide concentré à 20mg/mL précipite in situ en présence du Fe^{2+} à 5%.

- Méthotrexate-Fe²⁺

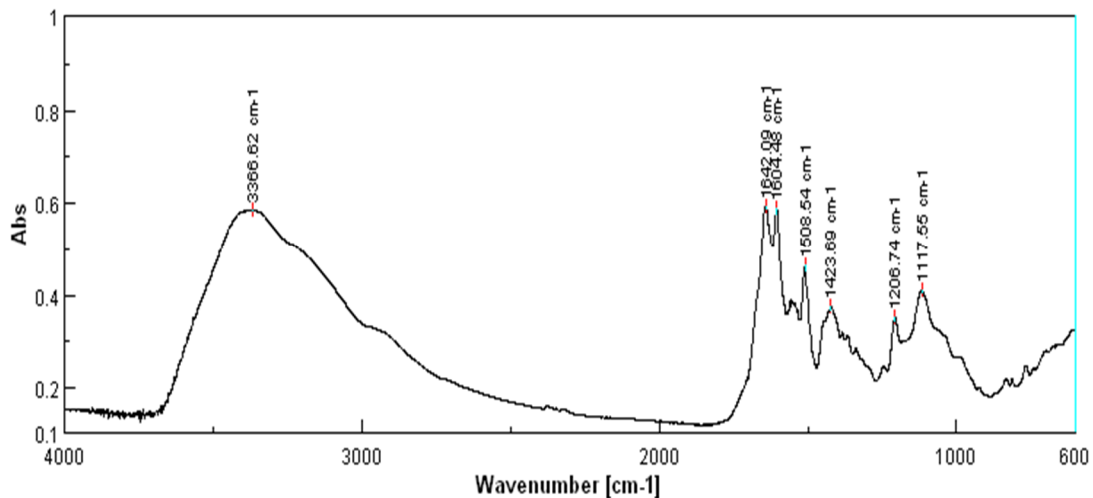


Figure 34: Spectre IR du précipité formé entre Méthotrexate-Fe²⁺

Comme précédemment, pour identifier le composé précipité nous avons procédé par une analyse fonctionnelle des groupements chimiques du méthotrexate (Figure 17) en découpant le spectre en 6 zones. Ainsi, différentes bandes sont à signaler :

Zone 1 > à 3200 cm⁻¹ nous avons dans cette zone une bande très large avec pic principal à 3366,62 cm⁻¹. Cette bande pourrait être due aux groupements ν_{OH} carboxyliques et aux groupements ν_{NH} des amines primaires et secondaires du composé.

Zone 2 entre 3000 et 3100 cm⁻¹ pas de bande principale mais le prolongement de la bande précédente.

Zone 3 de 2700 à 3000 cm⁻¹ nous avons dans cet intervalle une bande qui apparaît même si elle n'est pas répertoriée : présence des groupements -CH₂ et -CH₃ dans le composé.

Zone 4 de 1600 à 1800 cm⁻¹ nous avons une bande à 1604,48 cm⁻¹ et une autre à 1642,09 cm⁻¹ : présence des groupements C=O dans le composé

Zone 5 de 1450 à 1600 cm⁻¹ : Zone représentée par une bande à 1508,54 cm⁻¹ ce qui correspondrait à la présence du noyau benzénique dans le composé

Zone 6 de 1000 à 1200 cm^{-1} nous pouvons attribuer à cette zone la bande à 1206,74 cm^{-1} et une autre à 1117,55 cm^{-1} . Cette zone correspondrait au groupement C-O ou C-N du composé

Par cette analyse, les principaux groupements fonctionnels du méthotrexate sont représentés. Avec la comparaison du spectre de la molécule originale (Figure 19) nous pouvons confirmer que notre précipité était du méthotrexate.

Donc, le méthotrexate concentré à 25mg/mL précipite in situ en présence du Fe^{2+} à 5%.

- Méthotrexate- Fe^{3+}

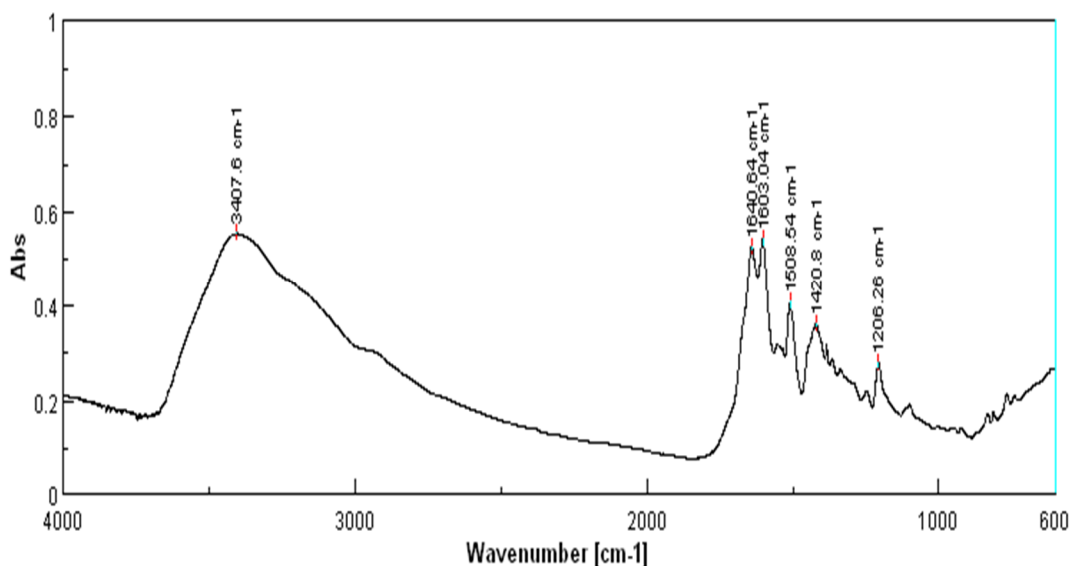


Figure 35: Spectre IR du précipité formé entre Méthotrexate- Fe^{3+}

L'analyse fonctionnelle par découpage du spectre (Figure 35) en 6 zones donne le résultat suivant :

Zone 1 > à 3200 cm^{-1} nous avons dans cette zone une bande très large avec pic principal à 3407,6 cm^{-1} . Cette bande pourrait être due aux groupements ν_{OH} carboxyliques et aux groupements ν_{NH} des amines primaires et secondaires du composé.

Zone 2 entre 3000 et 3100 cm^{-1} pas de bande principale mais le prolongement de la bande précédente.

Zone 3 de 2700 à 3000 cm^{-1} nous avons dans cet intervalle une bande qui apparaît même si elle est cachée par le prolongement de la bande de la zone 1 : présence des groupements $-\text{CH}_2$ et $-\text{CH}_3$ dans le composé.

Zone 4 de 1600 à 1800 cm^{-1} nous avons une bande à 1603,04 cm^{-1} et une autre à 1640,64 cm^{-1} : présence des groupements $\text{C}=\text{O}$ dans le composé

Zone 5 de 1450 à 1600 cm^{-1} : Zone représentée par une bande à 1508,54 cm^{-1} et une autre à 1420,8 cm^{-1} ce qui correspondrait à la présence du noyau benzénique dans le composé

Zone 6 de 1000 à 1200 cm^{-1} nous pouvons attribuer à cette zone la bande à 1206,26 cm^{-1} , cette zone correspondrait au groupement $\text{C}-\text{O}$ ou $\text{C}-\text{N}$

Par cette analyse, les principaux groupements fonctionnels du méthotrexate sont représentés. Avec la comparaison du spectre de la molécule originale (Figure 19) nous pouvons confirmer que notre précipité était du méthotrexate.

Donc le méthotrexate concentré à 25 mg/mL précipite in situ en présence du Fe^{3+} à 5%.

IV.4 Le magnésium

IV.4.1 Par l'analyse visuelle

Des précipités ont été obtenus avec l'étoposide et la vinblastine. Cependant ce dernier a disparu après quelques heures. L'épirubicine et la doxorubicine ont formées avec le magnésium une coloration violette. Le méthotrexate forme quant à lui, une coloration jaunâtre. Il n'y a pas eu changement observable à l'œil nu avec la bléomycine sulfate, l'ifosfamide, la cisplatine, la dacarbazine, la cytarabine, le cyclophosphamide et la carboplatine.

IV.4.2 Par analyse IR : étoposide-Magnésium

Le spectre obtenu par l'analyse IR du précipité entre étoposide-Mg est le suivant :

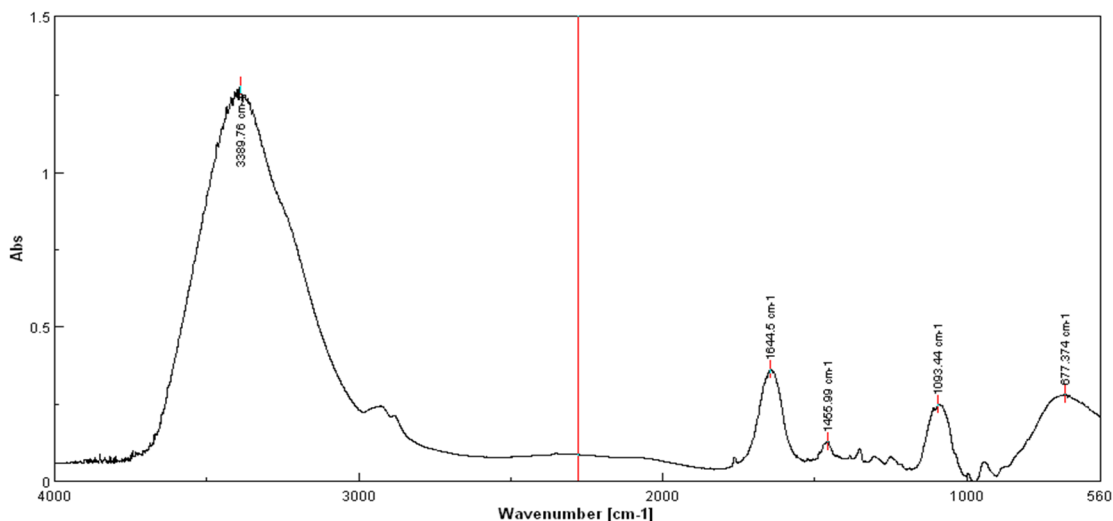


Figure 36: Spectre IR du précipité formé entre étoposide-magnésium

Remarque : La vinblastine a formé avec le Mg un trouble laiteux qui s'est précipité un peu, cependant avec la filtration ce précipité a été dissous et après séchage, il n'y avait pas de produit. Ainsi, l'étoposide-Mg dont le spectre est représenté (Figure 36), c'est un spectre obtenu par l'analyse du précipité filtré mais non lavé à l'eau distillée. Car une fois lavé, ce précipité disparaissait, autrement dit le précipité étoposide-Mg était soluble dans l'eau.

L'analyse fonctionnelle des groupements chimiques de l'étoposide (Figure12) par découpage du spectre (Figure 36) en 6 zones donne les bandes principales suivantes :

Zone 1 > à 3200 cm^{-1} dans cette zone nous avons une bande intense à 3389,76 cm^{-1} qui correspondrait aux deux groupements OH de l'étoposide.

Zone 2 entre 3000 et 3100 cm^{-1} dans cette zone nous n'avons aucun pic.

Zone 3 de 2700 à 3000 cm^{-1} nous avons dans zone deux bandes non répertoriées mais bien visibles ce qui correspondrait aux groupements $-\text{CH}_2$ ou $-\text{CH}_3$ de notre composé.

Zone 4 de 1600 à 1800 cm^{-1} nous avons une bande à 1644,5 cm^{-1} ce qui correspondrait au groupement cétones $\text{C}=\text{O}$ de notre composé.

Zone 5 de 1450 à 1600 cm^{-1} nous observons une bande à 1455,99 cm^{-1} ce qui correspondrait aux groupements C=C

Zone 6 de 1000 à 1200 cm^{-1} nous avons une bande principale à 1093,44 cm^{-1} ce qui correspondrait au groupement C-O du composé.

Par cette analyse, les principaux groupements fonctionnels de l'étoposide sont représentés. La comparaison du résultat avec les nombres d'ondes du spectre (Figure 14 et 15) de la molécule originale nous pouvons confirmer que notre précipité était de l'étoposide.

Donc l'étoposide concentré à 20mg/mL précipite in situ en présence du Mg à 5%.

IV.4.3. Analyse par UV-Visible : Doxorubicine et Epirubicine

a. Doxorubicine

Pour mener cette analyse, la doxorubicine a été d'abord analysée à concentration initiale puis des dilutions ont été effectuées : 1/5, 1/10, 1/20, 1/40 et 1/60. La solution du magnésium 5% aussi a été diluée : 2,5%, 1%, 0,1%. Ces dilutions ont été mélangées v/v en raison de 1 mL respectivement ; le mélange a été analysé par UV-Visible dans une cuve en quartz. Pour l'analyse de la doxorubicine seule ou du magnésium 1mL de chacun a été mélangé avec 1 mL de l'eau distillée pour avoir 2 mL ($PM_{\text{Doxo}} = 580 \text{ g/mol}$; $m = 50 \text{ mg}$; $V = 20 \text{ mL}$).

Différents spectres ont été enregistrés en variant la concentration de la doxorubicine d'une part et d'autre part celle du magnésium. Ensuite 5%, 7,5% et 10% du Mg ont été analysées avec la doxorubicine diluée à 1/10. Nous avons constaté une complexation totale à partir de 7,5% du Mg. Cela nous a poussés à chercher la stabilité du complexe. Le zéro de l'appareil a été réglé avec de l'eau distillée pour l'analyse des produits seuls et pour le mélange avec du magnésium.

Tableau XII: Dilutions et concentrations de la doxorubicine

Dilutions doxo	Concentration Massique (g/L)	Concentration molaire (M en mol/L)	n (nombre de mole)
	$c = \frac{m}{v}$ $C_i = 2,5\text{g/l}$	0,0043103 mol/l	$n = \frac{m}{PM}$ 0,0000862 mole
1/5	0,5	0,000862	
1/10	0,25	0,00043103	
1/20	0,125	0,0002155	
1/40	0,0625	0,000107758	
1/60	0,0416	0,000071839	
1/80	0,03125	0,000053879	

Les différents spectres obtenus sont les suivants :

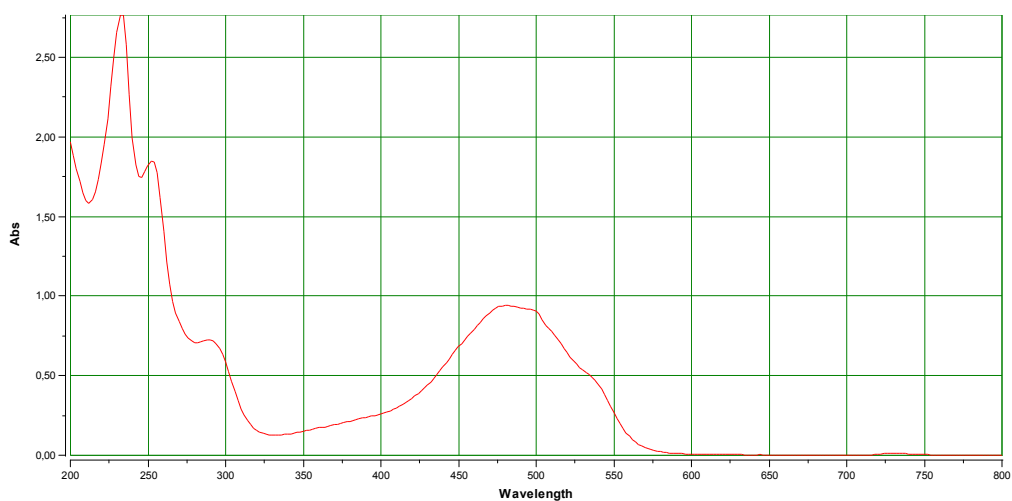


Figure 37: Spectre UV-Visible de la doxorubicine 1/10

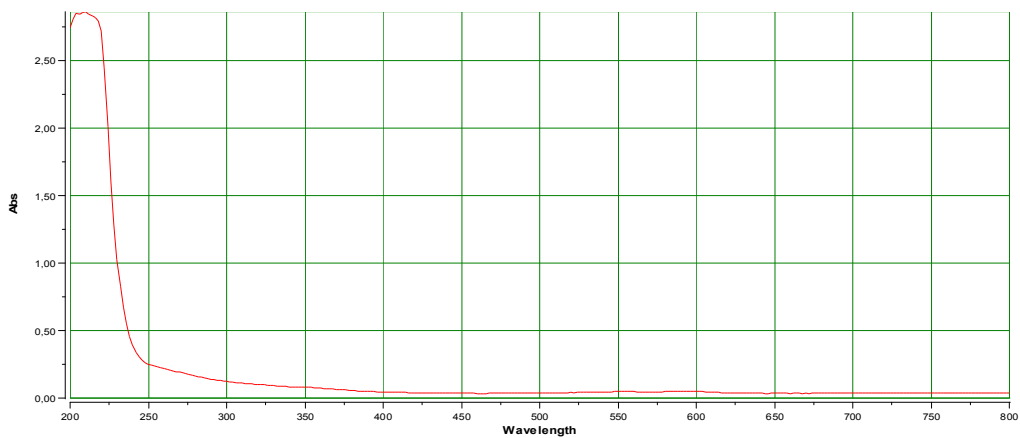


Figure 38: Spectre UV-Visible du Magnésium 5%

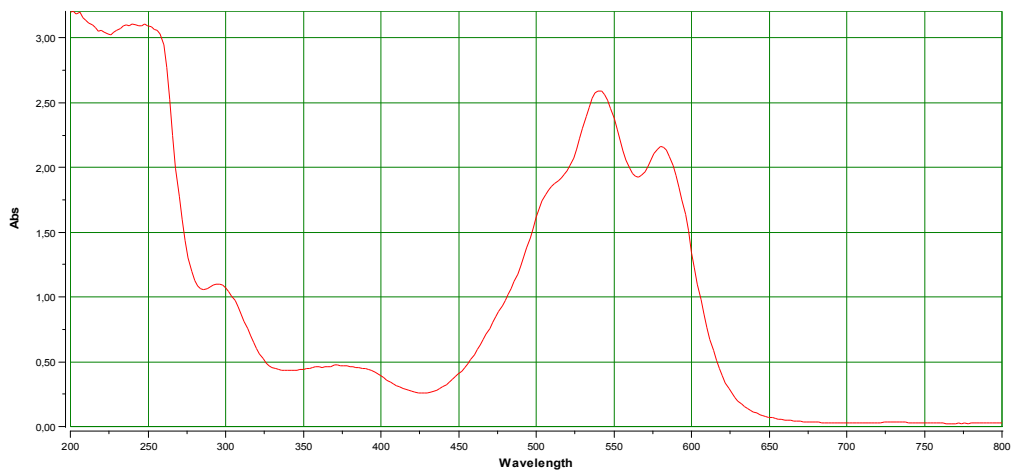


Figure 39: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 1%

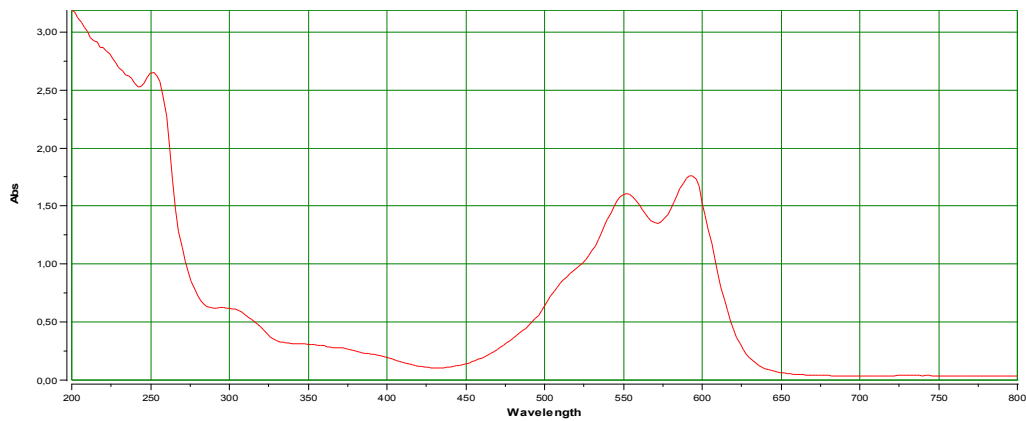


Figure 40: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10- Mg 5%

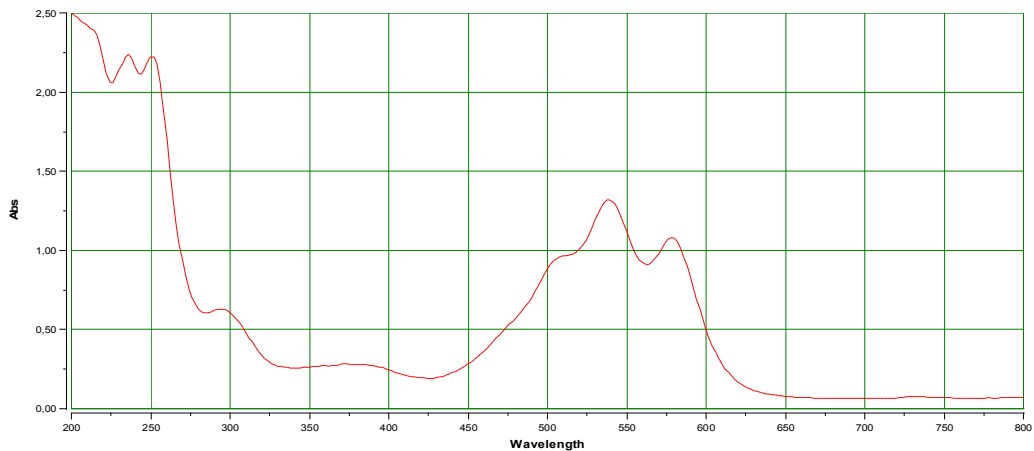


Figure 41: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 1% à j₁

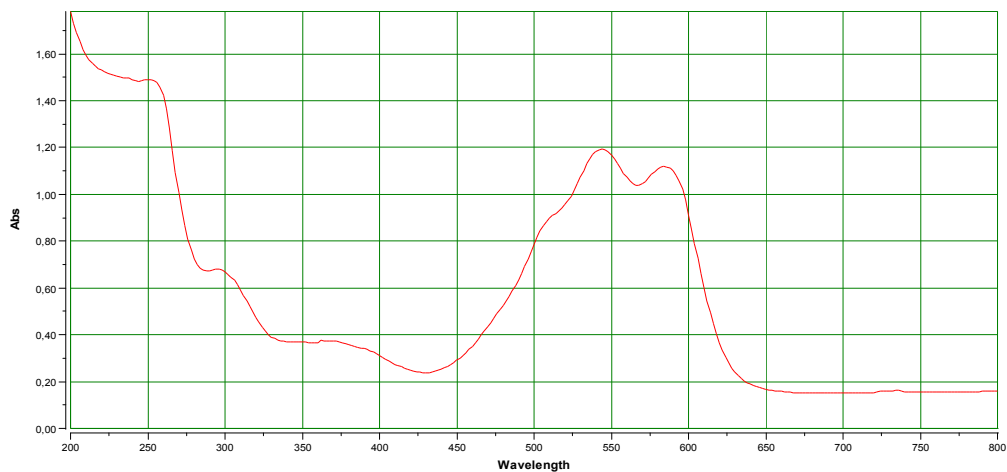


Figure 42: Spectre UV-Visible de la Doxo 1/10-Mg5% à j₁

Pour s'assurer des résultats trouvés précédemment, une solution faite des principaux excipients a été préparée puis analysée par UV-Visible. Elle contenait du lactose et de NaOH. En effet, 5g du lactose et 0,01388 g de la soude ont été dissous dans 40 mL d'eau distillée conformément à la composition du produit.

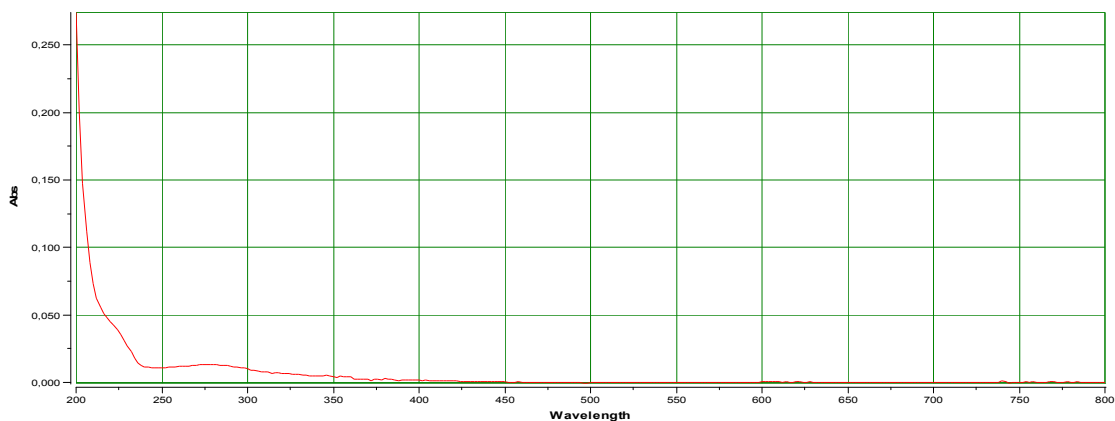


Figure 43: Spectre UV-Visible de la solution du lactose-NaOH dilution à 1/10

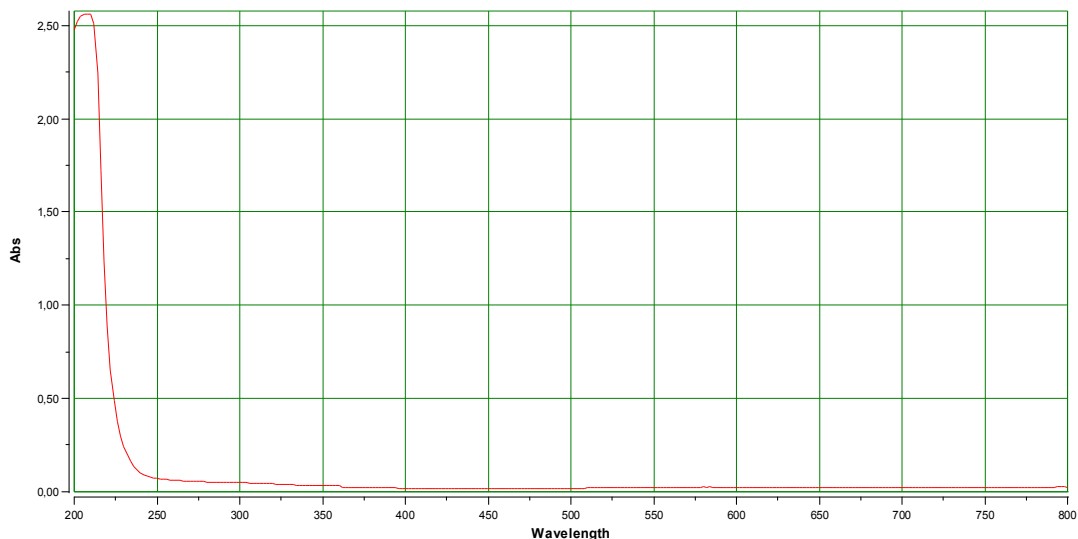


Figure 44: Spectre UV-Visible de la solution du lactose-NaOH et Mg 1%

Après cette analyse nous avons remarqué que les résultats trouvés entre la doxorubicine et le magnésium sont seulement dus à l'interaction entre les deux produits et non aux excipients du fait de l'absence d'absorption entre 400-600 nm de la solution formée avec le lactose et le NaOH.

A j_1 nous avons observé une diminution de l'intensité d'absorption et par ailleurs l'intensité de la coloration apparaissait diminuée.

De même, comme les résultats de j_0 et j_1 étaient différents vis-à-vis de l'intensité d'absorption, nous avons par la suite effectué une étude de la stabilité de ce complexe.

Remarque : Le magnésium 5%, quelle que soit la concentration de la doxorubicine, donnait toujours la coloration violette. L'intensité de cette coloration était proportionnelle à la concentration de la doxorubicine. Cette coloration disparaissait après ajout de HCl 0,1N.

a.1 Stabilité du complexe Doxorubicine-Mg

La doxorubicine diluée à 1/10 a été mélangée v/v avec du Mg 5%, 2,5%,1% et nous avons étudié la stabilité de la coloration pour mettre en évidence les résultats de j_1 . Pendant l'analyse, les solutions ont été gardées à l'abri de la lumière. L'étude a duré quatre heures, l'intensité d'absorption a diminué au fur et à mesure mais la λ maximale était pratiquement la même.

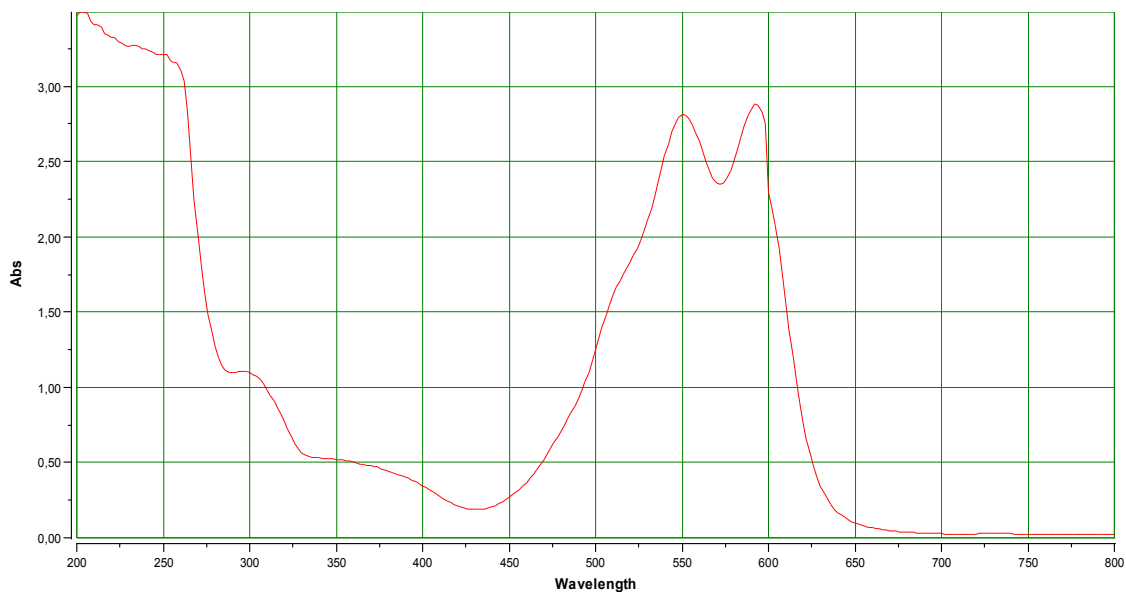


Figure 45: Spectre UV-Visible de la Doxo 1/10-Mg 5% début de l'analyse

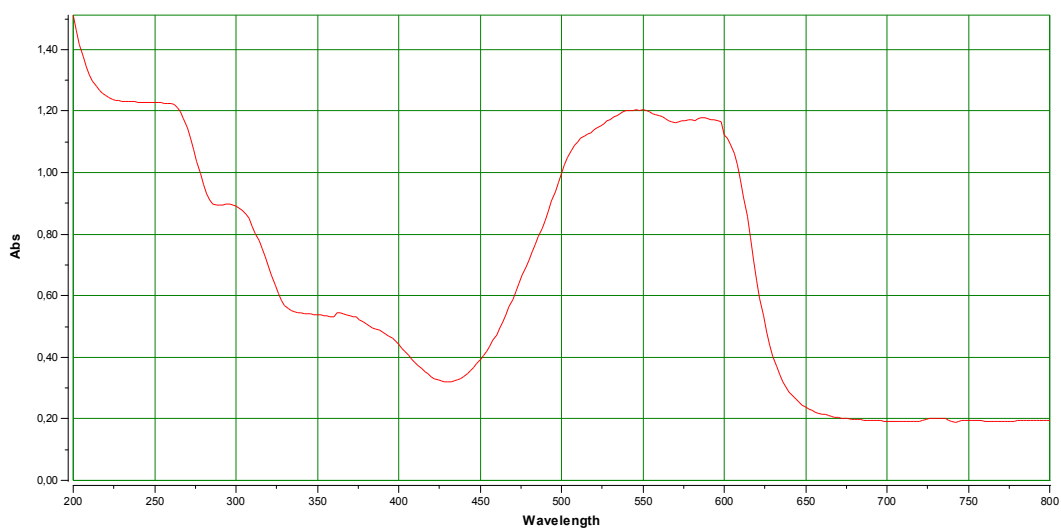


Figure 46: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 5% fin de l'analyse

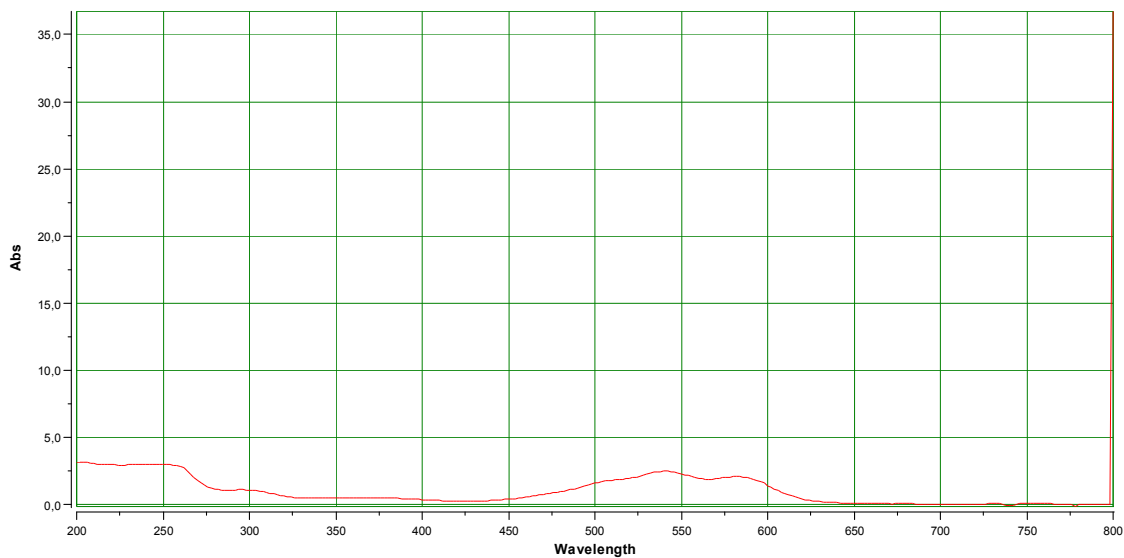


Figure 47: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 2,5% début de l'analyse

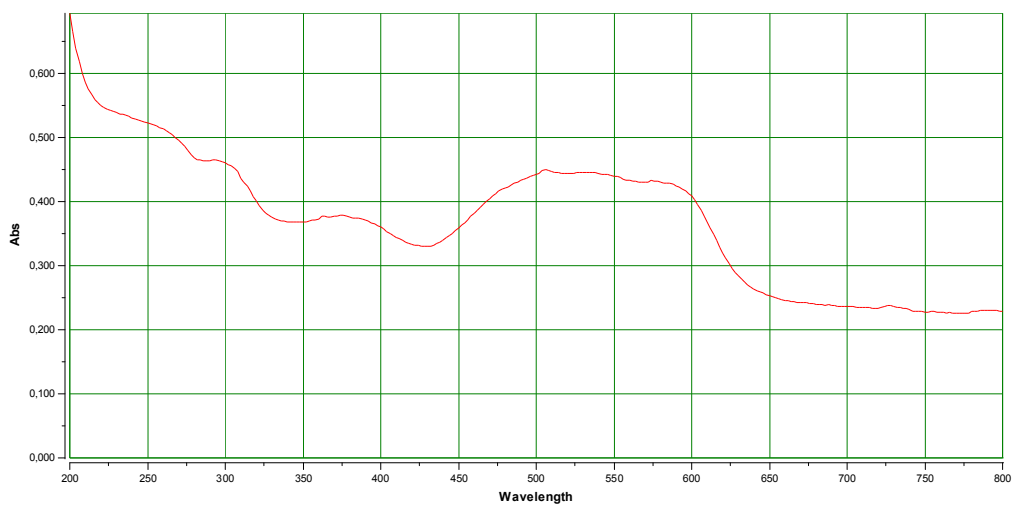


Figure 48: Spectre UV-Visible de la Doxorubicine 1/10-Mg 2,5% fin d'analyse

La doxorubicine a une longueur d'onde maximale de 480 nm et 592 nm respectivement en absence et en présence du magnésium.

Tableau XIII: Stabilité pendant quatre heures du complexe Doxorubicine-Mg

	1 ^e Analyse	2 ^e Analyse	3 ^e Analyse	4 ^e Analyse	5 ^e Analyse	6 ^e Analyse	7 ^e Analyse
1%	t ₀ =0min (580;1,16)	58min (580; 1,159)	89min (580 ; 1,142)	156min (580 ; 1,154)	196min (578 ; 1,164)	226min (580 ; 1,187)	255min (580 ; 1,181)
2,5%	t ₀ =0 _{min} (580;2,069)	57min (582 ; 1,952)	88min (582 ; 1,804)	157min (580 ; 1,224)	195min (580 ; 0,728)	225min (580 ; 0,565)	254min (580 ; 0,430)
5%	t ₀ =0min (592;2,880)	56min (592; 2,661)	87min (592 ; 2,521)	157min (590 ; 1,692)	196min (590 ; 1,501)	225min (590 ; 1,314)	254min (588 ; 1,178)

Afin de bien mettre en évidence la diminution de l'intensité, nous avons tracé les courbes montrant l'intensité d'absorption en fonction du temps à partir des données ci-haut.

Avec le magnésium 1%, la courbe suivante a été tracée :

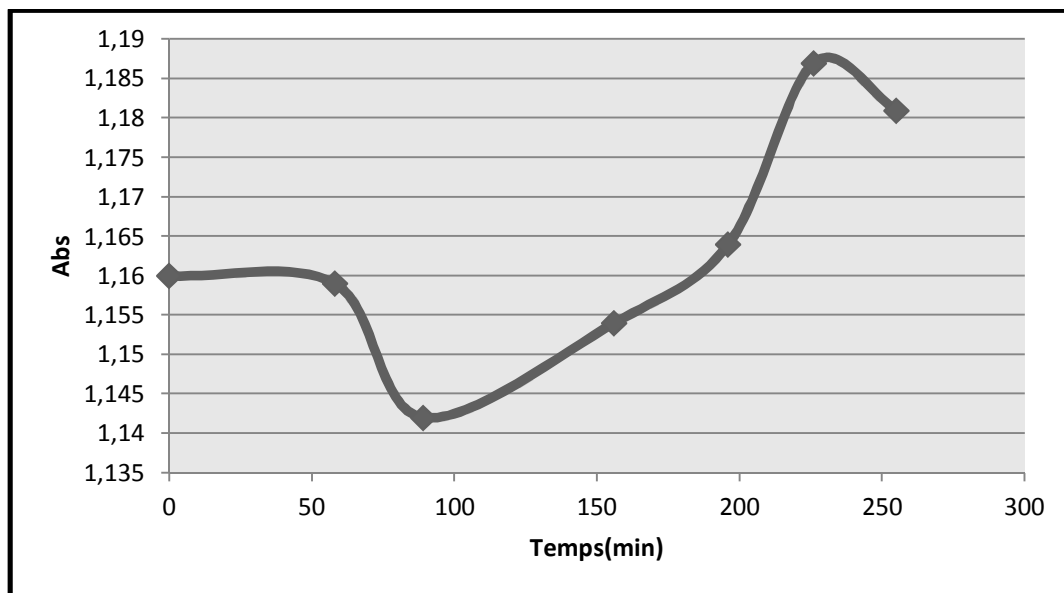


Figure 49: Courbe d'intensité d'absorption en fonction du temps Doxo-Mg 1%

Avec le Mg 2,5%, à partir des résultats du tableau du Tableau XIII la courbe suivante a été tracée :

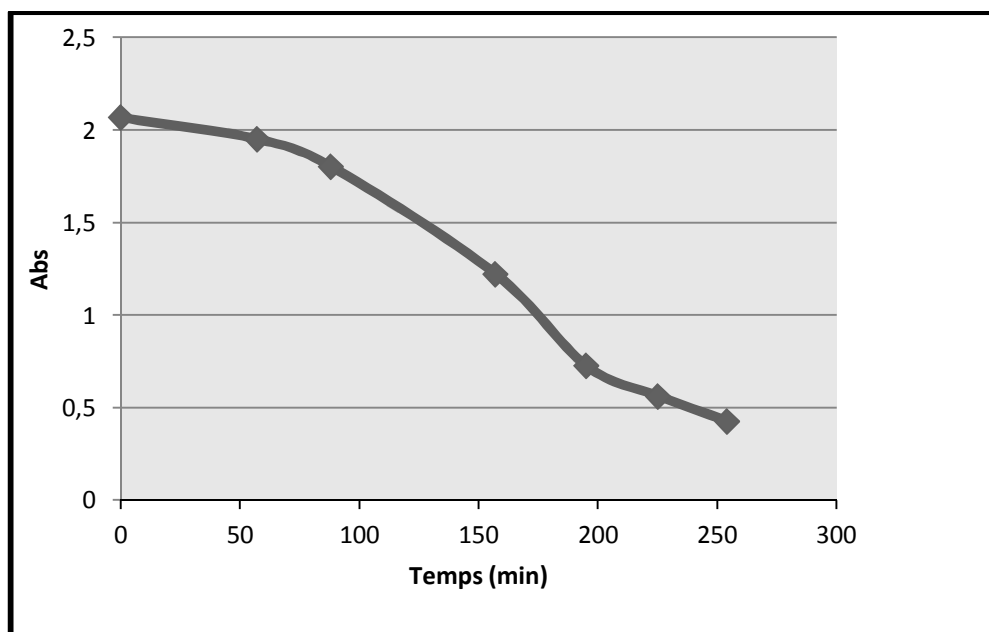


Figure 50: Courbe d'intensité d'absorption en fonction du temps doxo-Mg 2,5%

Avec le magnésium 5% la courbe suivante a été tracée :

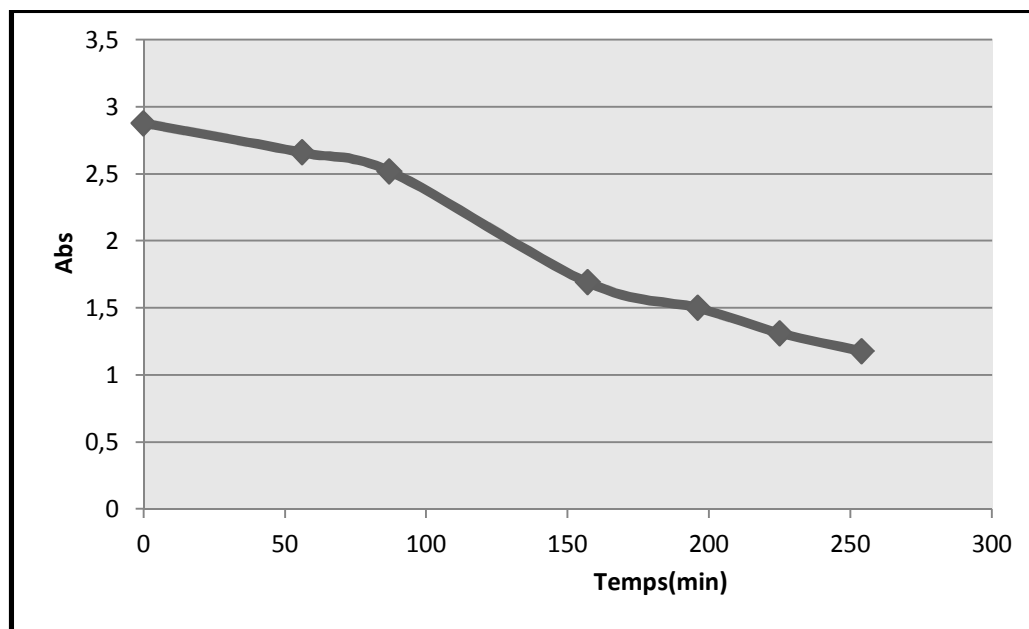


Figure 51 : Courbe d'intensité d'absorption en fonction du temps Doxo-Mg5%

Après cette étude de stabilité, nous avons constaté qu'il y a eu diminution de l'intensité donc l'intensité de l'absorption était proportionnelle à l'intensité de la coloration observée pour le magnésium 2,5% et 5%. Cependant, pour le magnésium 1% (Figure 49), nous avons remarqué que l'intensité d'absorption n'était pas stable bien que tous les tubes fussent gardés dans les mêmes conditions. Donc, le complexe formé entre le magnésium et la doxorubicine était instable.

b) Epirubicine

Le chlorhydrate d'épirubicine (2mg/mL) a été analysé pour voir s'il y'a une différence avec la doxorubicine L'épirubicine seule à concentration initiale a été analysé en mélangeant v/v avec de l'eau distillée. Ensuite, nous l'avons mélangé avec le magnésium. Les spectres ont été observés après l'analyse UV-Visible en procédant par un balayage de 200-800nm pour chercher les longueurs d'onde d'absorption maximale. Ainsi, des dilutions ont été effectuées pour bien analyser les spectres.

Tableau XIV: Dilutions et concentrations de l'épirubicine

Dilutions de l'Epirubicine	Concentration (g/L)	M (mol/L)
	$C_i = 2 \text{ g/L}$	0,003448275
1/20	0,1	0,000172413
1/40	0,05	0,000086206
1/60	0,0333	0,00005747
1/80	0,025	0,000043103
1/100	0,02	0,000034482
1/200	0,01	0,000017241

Nous avons remarqué que comme pour la doxorubicine, l'épirubicine (Figure 52) absorbe à une λ maximale de 480 nm et qu'avec le Mg (Figure 53) il y a un déplacement du pic et apparition de deux pics l'un vers 552 nm et l'autre vers 592 nm. Donc l'épirubicine-Mg absorbe à une longueur d'onde maximale de 592 nm.

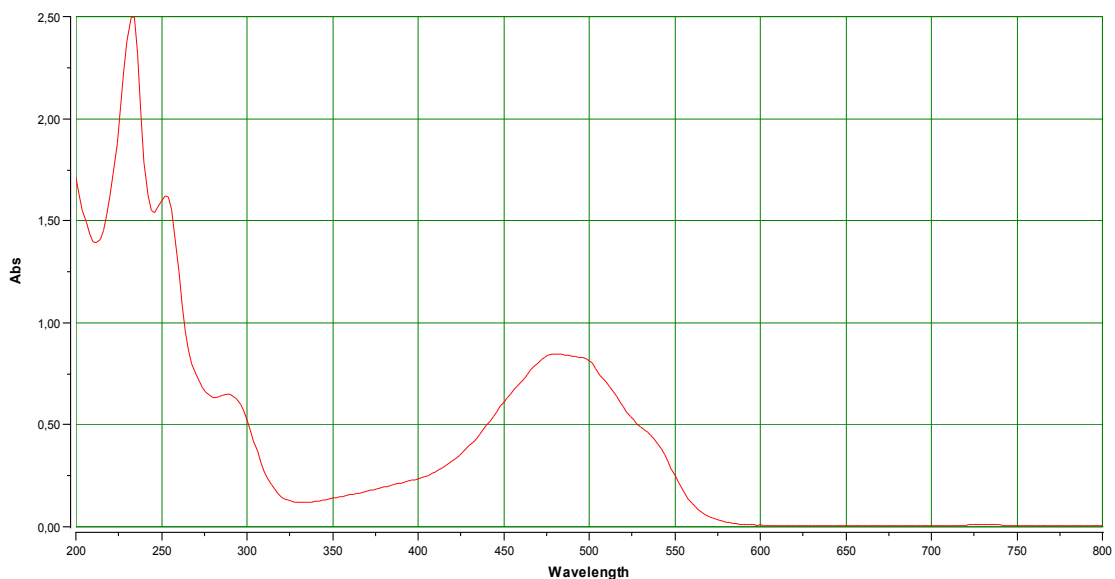


Figure 52: Spectre UV-Visible de l'épirubicine seule à 1/20

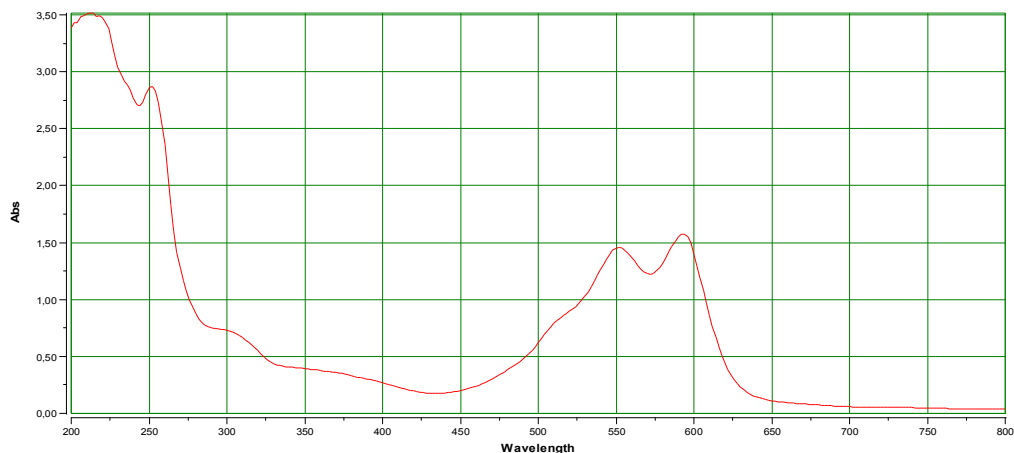


Figure 53: Spectre UV-Visible de l'épirubicine 1/20-Magnésium 5%

IV.4.4 Droite d'étalonnage

Nous avons utilisé pour notre étude le Microsoft Excel[®] version 2007 pour tracer les courbes d'étalonnage.

a) Droite d'étalonnage de la doxorubicine

Des dilutions de la doxorubicine ont été préparées puis analysées par la suite par UV-Visible à 480 nm. Chaque mesure était effectuée trois fois et nous avons calculé la moyenne des trois mesures. Une droite d'étalonnage a été tracée pour la doxorubicine seule (Figure 54) et pour le mélange avec le Mg (Figure 55).

- Doxorubicine seule

Tableau XV: Absorbance de la Doxorubicine en fonction de la concentration

Dilutions doxo	C en mmol/L	DO
20	0,216	1,055
40	0,108	0,62
60	0,072	0,42
70	0,062	0,384
80	0,054	0,337
100	0,043	0,278
200	0,022	0,186

La courbe obtenue est la suivante :

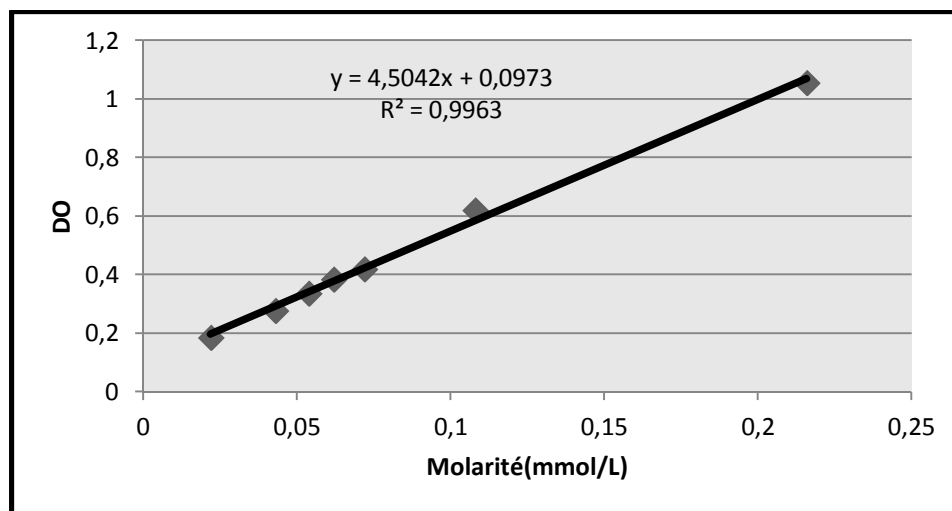


Figure 54: Droite d'étalonnage de la doxorubicine

La courbe de tendance obtenue pour la doxorubicine seule montre que le coefficient de corrélation R^2 est proche de +1 donc la relation est linéaire et croissante entre deux caractères (la densité optique et la molarité).

- Doxorubicine avec le magnésium 7,5%

Le zéro de l'appareil a été réglé avec la solution de magnésium 7,5% pour n'enregistrer que les spectres dus aux seuls complexes. Nous avons effectué la lecture à 592 nm et chaque mesure nous l'avons faite trois fois puis une moyenne a été calculée.

Tableau XVI: Absorbance du complexe doxo-Mg 7,5% en fonction de la concentration

Dilutions Doxo	C en mmol/L	DO
20	0,216	1,696
40	0,108	0,973
60	0,072	0,708
70	0,062	0,616
80	0,054	0,542
100	0,043	0,442

A partir de ces données la courbe suivante a été tracée :

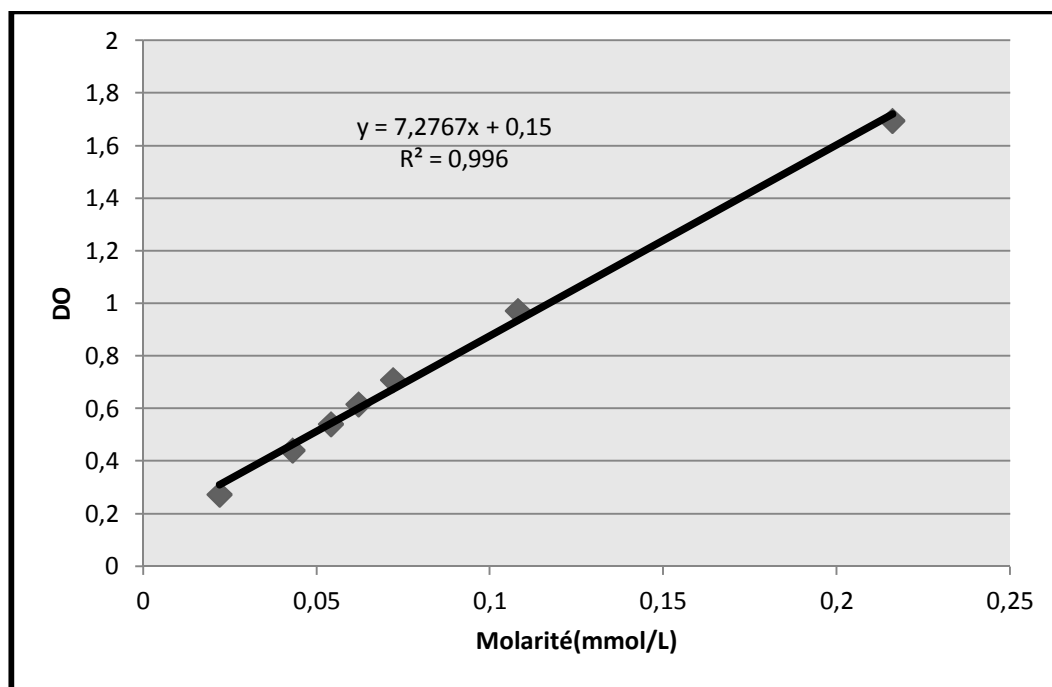


Figure 55: Droite d'étalonnage du complexe doxo-Mg

Avec le magnésium, la droite de tendance obtenue donne le coefficient de corrélation de 0,996; nous pourrions dire qu'il existe une relation linéaire entre les points autrement dit entre la concentration et l'absorbance.

b) Droite d'étalonnage d'Epirubicine

- Epirubicine seule à 480 nm : chaque mesure a été effectuée trois fois puis nous avons calculé la moyenne. Le zéro de l'appareil a été réglé avec de l'eau distillée.

Tableau XVII: Absorbance de l'épirubicine en fonction de la concentration

Dilutions	C en mmol/L	Abs
20	0,173	0,802
40	0,086	0,468
60	0,058	0,325
80	0,043	0,227
100	0,035	0,189
200	0,017	0,115

A partir de ces données ci-haut, la courbe suivante a été tracée:

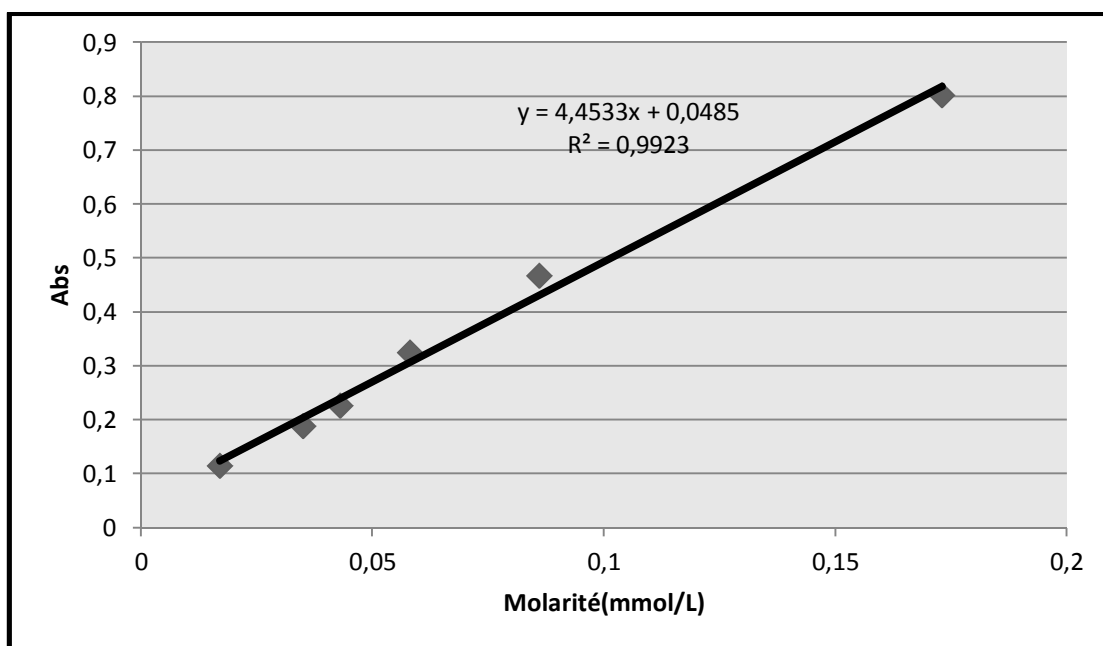


Figure 56: Droite d'étalonnage de l'épirubicine

Comme pour la doxorubicine, le coefficient de corrélation R^2 est proche de +1, donc une linéarité existe entre les points.

- Epirubicine avec le magnésium à 592 nm (avec magnésium 7,5% comme blanc)

Tableau XVIII: Absorbance du complexe Mg-épirubicine

Dilution	C en mmol/L	Abs
20	0,173	1,452
40	0,086	0,883
60	0,058	0,582
80	0,043	0,425
100	0,035	0,357
200	0,017	0,231

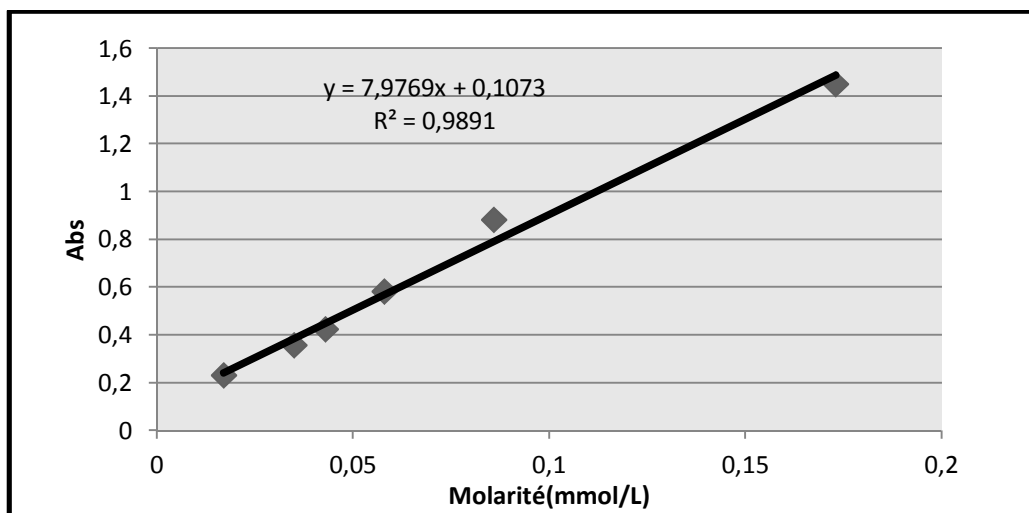


Figure 57: Droite d'étalonnage du complexe épirubicine-Mg

Pour toutes les droites d'étalonnage le coefficient de corrélation R^2 était proche de + 1. Ainsi, une linéarité existe entre l'absorbance et la molarité.

IV.5 Le zinc

IV.5.1 Par l'analyse visuelle

Une coloration rouge a été obtenue en mélangeant le zinc avec la doxorubicine et l'épirubicine. Un précipité a été obtenu avec le méthotrexate et l'ifosfamide. Mais ce dernier a disparu après quelques heures.

Il n'y a pas eu changement observable à l'œil nu avec la vincristine, la bléomycine, la dacarbazine, la vinblastine, la cytarabine, le cyclophosphamide, la carboplatine et l'étoposide.

IV.5.2 Analyse par IR : Méthotrexate-zinc

Par analyse du précipité formé entre le méthotrexate et le zinc, on a obtenu le spectre suivant :

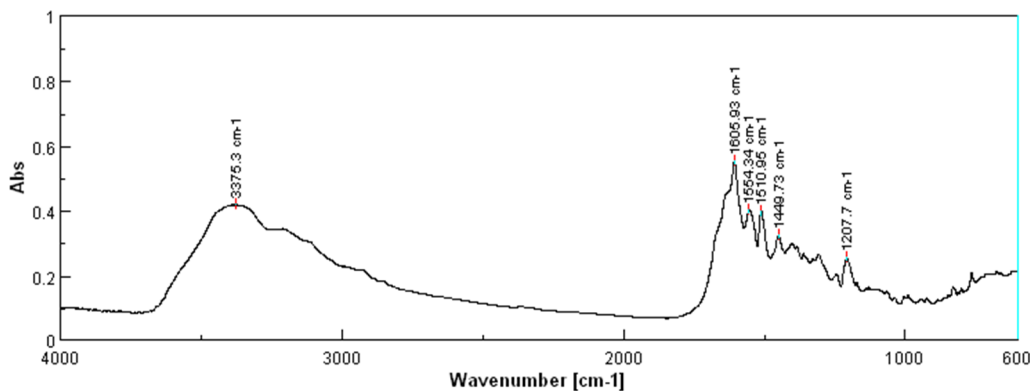


Figure 58: Spectre IR du précipité formé entre Méthotrexate-Zinc

L'analyse fonctionnelle des groupements chimiques du méthotrexate (Figure17) par découpage en 6 zones du spectre (Figure 58) a donné le résultat suivant :

Zone 1 > à 3200 cm⁻¹ nous avons observé dans cette zone une bande très large avec pic principal à 3375,3cm⁻¹. Cette bande pourrait être due aux groupements ν_{OH} carboxyliques et aux groupements ν_{NH} des amines primaires et secondaires du composé.

Zone 2 entre 3000 et 3100 cm⁻¹ pas de bande principale mais le prolongement de la bande précédente.

Zone 3 de 2700 à 3000 cm⁻¹ nous avons dans cet intervalle une bande qui apparaît même si elle est cachée par le prolongement de la bande de la zone 1 : présence des groupements -CH₂ et -CH₃ dans le composé.

Zone 4 de 1600 à 1800 cm⁻¹ nous avons une bande à 1605,93 cm⁻¹: présence des groupements C=O dans le composé.

Zone 5 de 1450 à 1600 cm^{-1} : Zone représentée par une bande à 1510,95 cm^{-1} et une autre à 1554,34 cm^{-1} ce qui correspondrait à la présence du noyau benzénique dans le composé.

Zone 6 de 1000 à 1200 cm^{-1} nous pouvons attribuer à cet intervalle la bande à 1207,7 cm^{-1} qui correspondrait au groupement C-O ou C-N.

Par cette analyse, les principaux groupements fonctionnels du méthotrexate sont représentés. Avec la comparaison des nombres d'ondes de la molécule originale nous pouvons confirmer que notre précipité était du méthotrexate.

Donc le méthotrexate concentré à 25mg/mL précipite in situ en présence du Zinc à 5%.

IV.6 Récapitulatif des résultats des réactions physico-chimiques

Ions \ Médicaments	Fe ²⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Fe ³⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺
Etoposide	J ₀ : Tr J ₂ *	+ à J ₁	+ à J ₁	Rouge -	-	-
Carboplatine	-	-	-	jaune	Bleu ciel	-
Cyclophosphamide	J ₀ : Tr J ₁ : -	-	-	jaune	Tr bleu ciel	-
Cytarabine	+	-	-	Rouge brique	Bleu foncée	-
Vinblastine	-	-	J ₀ + J ₁ ±	jaune	Bleu ciel	Tr à J ₀
Dacarbazine	-	-	-	Jaune foncée	verte	-
Doxorubicine(HCl)	noirâtre	Suspension	violette	+ noirâtre	mauve	Rouge
Epirubicine						
Ifosfamide	-	-	-	jaune	Bleu ciel	J ₀ + J ₁ -
Cisplatine	-	-	-	Jaune clair	bleu	-
Méthotrexate	J ₀ Tr J ₁ +	Jaune clair	Jaune clair	J ₀ Tr J ₁ +	J ₀ Tr et particules en suspension	+ jaunâtre
Vincristine	-	-	-	-	-	-
Bléomycine sulfate	-	-	-	-	-	-

Où :

+ : Précipitation ;

- : Pas de précipité

± : disparition du précipité ; Tr : Formation d'un trouble

J₀ : le jour de la reconstitution et du premier essai

J₁ : le lendemain de la reconstitution ou le jour suivant l'essai

J₂* : Formations des pastilles à J₂ qui sont séchées puis analysés par IR

On peut remarquer dans ce tableau récapitulatif que la doxorubicine et l'épirubicine ont réagi avec tous les ions testés. Par contre la vincristine et la bléomycine sulfate n'ont pas réagi avec les ions testés dans les conditions de travail.

CHAPITRE 2 : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DE QUELQUES ATC IN VITRO

Une substance antimicrobienne est une substance capable de tuer ou d'inhiber la croissance des microorganismes.

I. MATERIELS ET METHODES

I.1 Mise en contexte

L'étude microbiologique a été effectuée au sein du laboratoire de Bactériologie-Sérologie et Hygiène de l'Hôpital Ibn Sina de RABAT. Nous avons procédé à un screening en étudiant l'activité de certains anticancéreux sur des souches pures de microorganismes commercialisés et d'autres isolées cliniquement.

I.2 Les médicaments

Les médicaments utilisés pour l'étude de l'activité antibactérienne sont présentés dans le tableau XIX. A noter que les médicaments représentés en poudre ont été reconstitués avec de l'eau physiologique stérilisée dans l'autoclave du laboratoire.

Tableau XIX: Médicaments utilisés pour le test de l'activité antibactérienne

DCI	N°	Concentration
Cytarabine	8	Flacon de 100mg poudre et solvant (alcool benzylique et EPPI) pour solution injectable de 5mL. Donc 20mg/mL
Carboplatine	3	Flacon de 10mg/mL, excipient l'EPPI
Dacarbazine	1	Flacon de 200mg de poudre a été reconstitué avec 20mL d'eau physiologique stérile pour avoir une C de 10mg/mL
Cyclophosphamide	2	Flacon de 200mg de poudre reconstitué avec 10mL d'eau physiologique stérile donc la concentration était de 20mg/mL
Bléomycine sulfate	4	Flacon de 15mg avec une ampoule de solvant de 5mL donc la concentration était de 3mg/mL. Excipient à effet notoire le mannitol
Vincristine sulfate	5	Flacon contenant une solution injectable à 1mg/mL avec comme excipients : mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de méthyle sodique
Doxorubicine chlorhydrate	6	Flacon de 50mg reconstitué avec 25mL d'eau physiologique stérile pour avoir une concentration de 2mg/mL. Les principaux excipients étaient le lactose et le NaOH
Etoposide	7	Flacon contenant une solution injectable à 20mg/mL

N° : Numéro du médicament sur les disques correspondants

I.3 Les souches bactériennes utilisées

Les souches des microorganismes d'essai étaient dans des « Culti-Loops™ » (Figure 59) commercialisés.

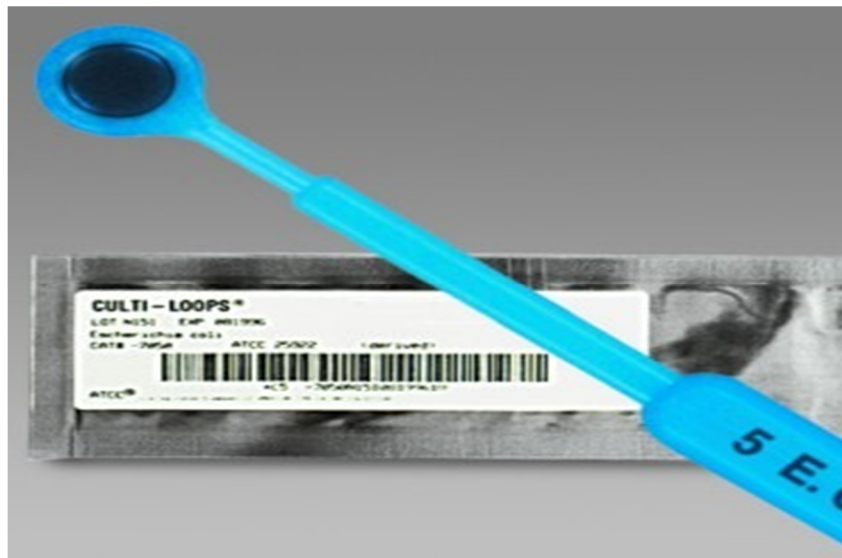


Figure 59: Culti-Loops® (sticks) contenant des microorganismes

Ces souches ont été mises en solution dans de l'eau physiologique stérile utilisée pour l'antibiogramme automatisé. Le disque du stick contenant le microorganisme a été laissé jusqu'à la dissolution complète.



Figure 60: Mise en solution des souches pures

La mise en solution des souches a été suivie par un ensemencement dans différents milieux de culture et l'incubation des souches pendant 24H à 37°C.

Le *Streptococcus mutans* et *Streptococcus pneumoniae* ont été ensemencés par inondation dans un milieu chocolaté. Les autres souches ont été ensemencées par épuisement en utilisant le «stick» qui contenait la souche pure dans le milieu Mueller Hinton (MH). Quant aux souches isolées cliniquement, l'ensemencement était effectué par une öse stérile et cela par épuisement.

Les souches bactériennes utilisées sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau XX : Souches des microorganismes utilisés pour l'étude de l'activité antibactérienne

Bactéries	
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218 ; REF R4601971
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212 ; REF R4607030
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853 ; REF 4607060
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 25175 ; REF 4607001
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 ; REF 4609015
<i>Staphylococcus aureus</i>	Isolé cliniquement
<i>Haemophilus influenzae</i>	Isolé cliniquement
Champignons	
Levures	Isolées cliniquement

I.4 Milieux de culture et les disques

I.4.1 Les milieux de culture

Les milieux de culture chocolat et MH ont été préparés comme indiqué par le fabricant en utilisant de l'eau distillée. La pesée des quantités nécessaires était réalisée à l'aide d'une balance du laboratoire.

Après la préparation, ils sont répartis dans des flacons puis stérilisés dans l'autoclave. Une fois la stérilisation terminée, les milieux sont répartis dans des boîtes de Pétri et après refroidissement gardés au réfrigérateur.

I.4.2 Les disques

Des disques d'antibiotiques stériles «BLANK» de marque Thermo Scientific™ ont été utilisés :



Figure 61 : Disques OXOID™ utilisés pour l'étude de l'activité microbiologique

I.5 Etude de l'activité antimicrobienne

I.5.1 Préparation de l'inoculum

A partir des souchesensemencées, un inoculum de densité $d = 0,5$ a été préparé en utilisant l'eau physiologique stérile pour chaque souche. Cet inoculum, a servi pour préparer une dilution de 1/10 en prélevant 1mL dans 10mL de l'eau physiologique stérile. La dilution de 1/10 contenait une densité $\approx 0,10$ à $0,20$. L'inoculum de $d = 0,5$ a servi pour l'identification de certaines souches par l'automate BD Phoenix™ du laboratoire et la culture des souchesensemencées par inondation notamment le *Streptococcus mutans* et *Streptococcus pneumoniae*. L'inoculum de $d \approx 0,10$ à $0,20$ a servi pour ensemencer les boîtes de Pétri qui ont servi à l'étude.

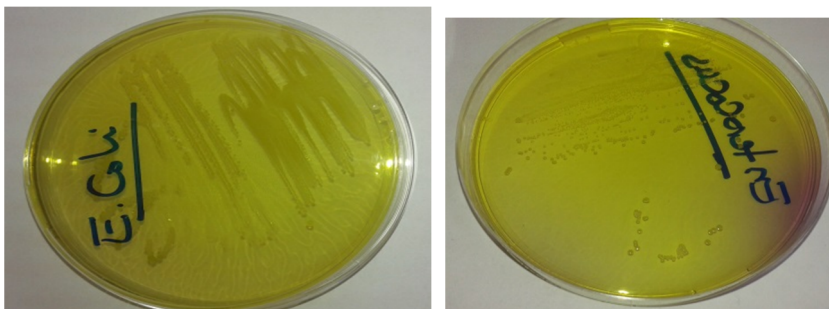


Figure 62: Boîtes de Pétri montrant des colonies d'*E. Coli* et d'*E. faecalis*

I.5.2 Inondation des boîtes de Pétri et la pose des disques

A partir de l'inoculum $d= 0,10$ à $0,20$, nous avons inondé les milieux de culture autour du bec bunsen pour garder la stérilité (Figure 63). Un milieu témoin a été inondé avec de l'eau physiologique stérile pour confirmer la stérilité des milieux de culture. Après inondation, nous avons essoré puis séché les boîtes de Pétri pour poser des disques à l'aide d'une pince flamber à chaque fois ; des disques témoins ont été imbibés de l'eau physiologique stérile. Après avoir posé des disques, nous avons imbibé chaque disque avec $10\mu\text{L}$ de chaque médicament en utilisant une micropipette et des embouts stériles commerciaux. Les médicaments ont été utilisés avec des concentrations initiales indiquées en haut. Par la suite, nous avons incubé les boites à 37°C pendant 24H.

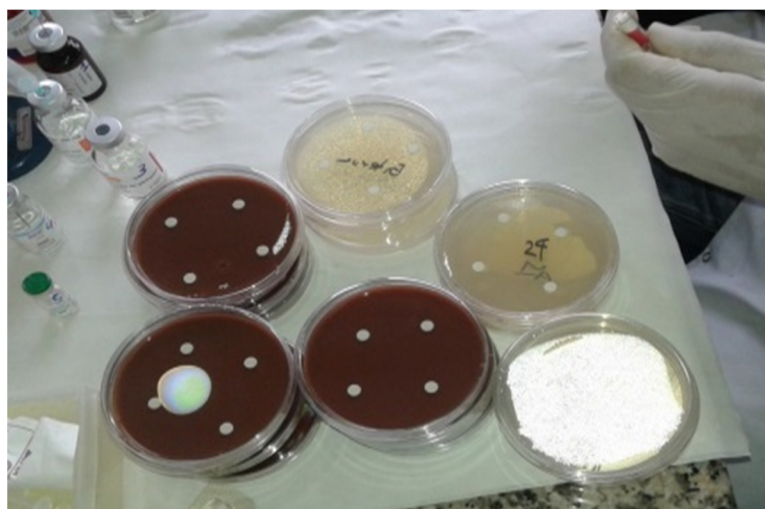


Figure 63 : Boîtes de Pétriensemencées et contenant les disques

II. RESULTATS ET DISCUSSION

- Résultats

Après 24H d'incubation, nous avons effectué une lecture des résultats et nous avons mesuré à l'aide d'une règle transparente les auréoles autour des disques. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau XXI : Diamètres d'inhibitions en mm des médicaments vis à vis des microorganismes testés

Produits Souches	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Escherichia coli</i>	14	0	0	26	0	10	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	22	0	0	0	0	16	22	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	0	0	7	0	<1	0	0
<i>Streptococcus mutans</i>	20	<1	0	10	0	0	24	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16	0	0	10	0	16	30	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	0	0	20	0	14	26	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	18	0	0	16	0	0	0	0
<i>Levures</i>	0	0	0	14	0	0	0	0

Diamètres d'inhibition en mm

Où : 1 : Dacarbazine

2 : Cyclophosphamide

3 : Carboplatine

4 : Bléomycine sulfate

5 : Vincristine sulfate

6 : Doxorubicine chlorhydrate

7 : Etoposide

8 : Cytarabine

Les disques après incubation avec les microorganismes étaient présentés comme l'exemple suivant :

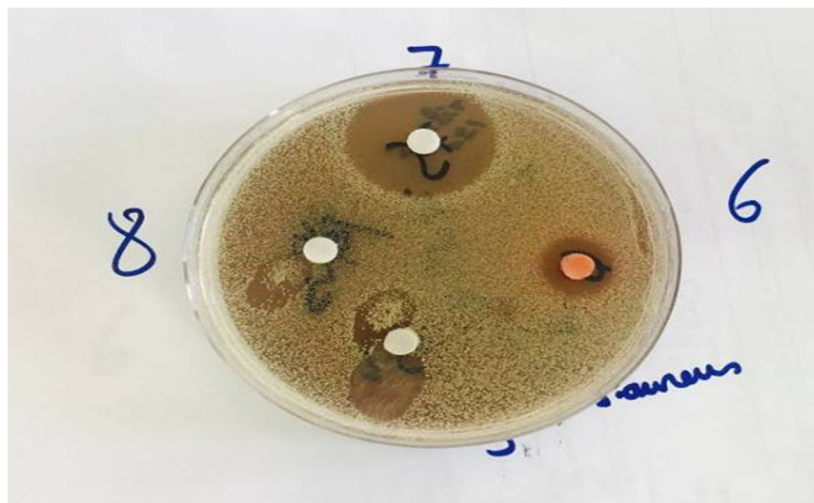


Figure 64: Photo montrant les diamètres d'inhibition avec le *Staphylococcus aureus*

- Discussion des résultats

Après incubation, si l'on obtient une croissance microbienne clairement observable autour du disque et visuellement comparable à celle observée avec le témoin positif, le produit ne possède pas d'activité antimicrobienne dans les conditions d'essais. Au cas contraire, le produit possède une activité antimicrobienne dans les conditions d'essais.

Par conséquent, parmi les échantillons testés, le cyclophosphamide, la carboplatine, la vincristine sulfate et la cytarabine n'ont montré aucune activité antibactérienne sur tous les microorganismes testés aux concentrations utilisées et dans les conditions d'essais du travail. La dacarbazine a montré une activité sur les microorganismes testés sauf sur les levures. La bléomycine sulfate a montré une activité sur les microorganismes d'essais sauf sur l'*Enterococcus faecalis*. Ainsi, seule la bléomycine sulfate a montré une activité sur les levures avec un diamètre de 14mm.

La doxorubicine chlorhydrate n'a pas présenté d'activité antibactérienne dans les conditions d'essais sur le *Pseudomonas aeruginosa*, le *Streptococcus mutans*, *Haemophilus influenzae* et sur levures. Par contre, elle a présenté une activité antibactérienne sur l'*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*. L'étoposide n'a pas présenté d'activité antibactérienne dans les conditions d'essais sur le *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* et sur levures. Cependant, l'étoposide a montré une activité sur l'*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans* et sur *Staphylococcus aureus* dans les conditions d'essais.

DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS

Les médicaments anticancéreux sont des molécules dangereuses par leur toxicité spécifique et leurs procédures de préparation complexe. La manipulation de ces molécules doit être effectuée avec protection requise et sous les postes de sécurité appropriés, ainsi le temps d'exposition doit être le plus court possible. Les données de stabilité physico-chimiques des doses injectables reconstituées sont disponibles dans des manuels ou des bases de données électroniques [13, 14]

Malgré la protection par des gants et des masques, nous nous sommes limités à quelques mois vu les conditions dans lesquelles nous travaillions contrairement aux BPP et BPF [24, 25], cela a constitué entre autres une limite de notre étude.

Dans ce travail, nous avons utilisé pour l'analyse physico-chimique l'examen visuel, la spectrophotométrie UV-Visible et l'IRTF qui sont des appareillages très utilisés dans les études analytiques [11, 51, 53]. Nous avons trouvé que certains anticancéreux précipitent en présence des ions métalliques (étoposide-calcium, étoposide-Mg, méthotrexate-Zinc etc.), d'autres changent de coloration (doxo-Mg, dacarbazine-cuivre, cisplatine-cuivre, etc.) et d'autres restent limpides surtout la vincristine et bléomycine sulfate qui n'ont marqué aucun changement observable à l'œil nu avec tous les ions testés (Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} et Zn^{2+}).

L'analyse par IRTF des précipités obtenus a montré que certains ions provoquent la précipitation de certains médicaments. Certains résultats, analysés par UV-Visible, étaient stables c'est le cas du complexe dacarbazine-cuivre et d'autres ne l'étaient pas c'est le cas de la doxorubicine-magnésium. Ce dernier nous a poussés à chercher sa stabilité pendant quatre heures.

Tous ces changements observés indiquent une incompatibilité entre l'ion testé et le médicament dans les conditions de travail. Ainsi, pour confirmer l'absence ou la présence d'une incompatibilité, l'utilisation des méthodes beaucoup plus développées qui mettront en évidence les types d'incompatibilités mis en jeu a une importance capitale.

Des études sur les interactions anticancéreux-ions métalliques font défaut, mais une fois la molécule est complexée, son activité peut être changée sur le plan pharmacologique ou microbiologique [23]. Subséquemment, des études approfondies pourront décrire l'activité pharmacologique des interactions obtenues et mettre en évidence les liaisons chimiques mises en jeu. Nous avons trouvé que la doxorubicine seul ou en interaction avec le magnésium donne une droite linéaire, cela servirait aux dosages de la doxorubicine à des fins analytiques.

Pour la recherche de l'activité antimicrobienne, nous avons utilisé la méthode des disques et la mesure des auréoles d'inhibition, la même technique a été utilisée dans d'autres études. Des diamètres à partir de 20 mm nécessiteraient une recherche de la concentration minimale inhibitrice [54].

La recherche de l'activité antibactérienne de certains anticancéreux a montré que certains anticancéreux présentent une activité antibactérienne avec des auréoles d'inhibition bien visibles. Ainsi, la dacarbazine a montré une activité sur toutes les souches bactériennes testées (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*). La cytarabine, la vincristine sulfate, le cyclophosphamide et la carboplatine n'ont montré aucune activité sur les microorganismes testés et seule la bléomycine sulfate a montré une activité sur les levures isolées cliniquement. Quant à l'étoposide, il a montré une activité sur l'*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae* et sur le *Staphylococcus aureus*.

Néanmoins, nous n'avons pas pu chercher des concentrations minimales inhibitrices pour les molécules qui ont présenté un diamètre d'inhibition importante afin de conclure sur l'activité de ces molécules.

Du fait de la taille des échantillons testés, nous n'avons pas pu élucider ni tous les mécanismes physico-chimiques mis en jeu ni calculer la concentration minimale inhibitrice sur les microorganismes testés ce qui pourrait être l'objet d'autres recherches.

PERSPECTIVES

Toutes les micro-précipitations et les différentes colorations obtenues avec différentes réactions ion-médicament indiquent une incompatibilité physico-chimique et nécessiteraient une étude approfondie utilisant du matériel adéquat afin d'élucider les mécanismes mis en jeu.

L'absence de micro-précipitations ou de coloration nécessiterait encore d'être étudiée afin de confirmer ou infirmer une éventuelle incompatibilité physico-chimique car elle peut être invisible.

L'analyse par UV-Visible pourrait être développée avec des études pouvant mettre en évidence des liaisons du complexe ce qui n'a pas été développé dans ce travail.

Des études de ces incompatibilités dans des conditions physiologiques de l'organisme sont encore souhaitables.

L'étude comparative de l'activité des excipients et celle de la molécule est souhaitable afin de voir si l'activité antimicrobienne est due aux seuls principes actifs.

CONCLUSION

La stabilité des médicaments est le résultat de nombreux paramètres. Nombreuses données bibliographiques ont été centrées sur la stabilité des reconstitutions dans leurs poches pour perfusion, les flacons d'origine et le milieu de conservation.

Ce travail a apporté un aperçu général sur la stabilité physico-chimique et microbiologique ainsi que sur la reconstitution hospitalière au sein des PUI des chimiothérapies anticancéreuses.

Nous avons évalué l'incompatibilité physico-chimique de certains médicaments vis-à-vis de certains ions métalliques afin d'en déduire une éventuelle incompatibilité physico-chimique, les résultats de notre travail ont montré une instabilité de certaines molécules vis-à-vis de certains minéraux. Certaines incompatibilités ont été analysées par IRFT et par UV-Visible. L'activité antimicrobienne de quelques molécules a fait, aussi, l'objet de notre étude, cela nous permis de confirmer que certaines anticancéreux possèdent une activité sur les bactéries et les levures.

Une étude mettant en évidence les caractéristiques de ces incompatibilités et la détermination d'une concentration minimale qui a une activité antimicrobienne serait nécessaire.

Du fait de la taille des échantillons testés, nous n'avons pas pu élucider ni tous les mécanismes physico-chimiques mis en jeu ni calculer la concentration minimale inhibitrice sur les microorganismes testés.

RESUME

Titre : Stabilité des médicaments anticancéreux après reconstitution, incompatibilités physico-chimiques et activité antimicrobienne

Auteur : NSHIMIRIMANA Anabella

Mots clés : Anticancéreux, Reconstitution, Stabilité, Incompatibilité, Activité antimicrobienne

La bibliographie sur la stabilité des médicaments anticancéreux après reconstitution fournit différentes données de stabilité physico-chimique et les conditions nécessaires pour préserver la stérilité sur le plan microbiologique. La stabilité est influencée par différents facteurs et nous avons fixé notre objectif à l'étude des incompatibilités physico-chimiques de quelques anticancéreux vis-à-vis de certains ions métalliques ainsi qu'à l'étude de l'activité antimicrobienne de ces molécules sur quelques germes pathogènes.

Des médicaments (doxorubicine, dacarbazine, cytarabine etc) reconstitués dans leurs flacons, ont été mélangés avec des ions (Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} et Zn^{2+}) en solution aqueuse. Puis, certains ont été testés sur des germes pathogènes (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et les levures). L'examen visuel, l'UV-visible, l'IRTF et la mesure des diamètres d'inhibition ont été utilisés.

Par l'analyse visuel, certains précipités ont été observés lors du mélange ion-médicament (étoposide-calcium, étoposide-Mg, méthotrexate-Zinc etc), des changements de coloration ont été aussi observés (doxorubicine-Mg, dacarbazine-cuivre, cisplatine-cuivre, etc) et pour d'autres surtout la vincristine et bléomycine sulfate aucun changement n'a été observé à l'œil nu avec tous les ions testés. Par l'analyse IRTF, certains précipités étaient des médicaments qui ont été mélangés avec les ions. Et, par l'analyse UV-visible de certaines colorations, certains médicaments ont changé leur longueur d'onde d'absorption et d'autres colorations n'étaient pas stables. Par la mesure des diamètres d'inhibition, certains médicaments ont montré une activité antimicrobienne notamment la dacarbazine et d'autres non; c'est le cas de la cytarabine et la carboplatine.

En conclusion, nous pouvons dire que, certains anticancéreux sont incompatibles in situ vis-à-vis de certains ions métalliques et que d'autres présentent une activité antimicrobienne in vitro.

SUMMARY

Title: Stability of anticancer drugs after reconstitution, physicochemical incompatibilities and antimicrobial activity

Author: NSHIMIRIMANA Anabella

Keywords: Anti-cancer drugs-Reconstitution-Incompatibility-Stability-Antimicrobial activity

The bibliography on the stability of anti-cancer drugs after reconstitution provides various data on physico-chemical stability and the necessary conditions to preserve the microbiological sterility. Stability is influenced by various factors and we have set our objective to study the physicochemical incompatibilities of some anticancer drugs facing to some metal ions and to study the antimicrobial activity of these molecules on some pathogenic germs.

Drugs (doxorubicin, dacarbazine, cytarabine etc) reconstituted in their vials were mixed with ions (Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} and Zn^{2+}) in aqueous solution. Then, some have been tested on pathogenic germs (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and yeasts). Visual examination, UV-visible spectroscopic, Fourier transform infrared (FTIR) and measurement of inhibition diameters were used.

By visual analysis, some precipitates were observed during ion-drug mixing (etoposide-calcium, etoposide-Mg, methotrexate-zinc, etc), changes in coloring were also observed (doxorubicin-magnesium, dacarbazine-copper, cisplatin-copper, etc) and for others especially vincristine and bleomycin sulfate no visible change was observed with all the ions tested. By FTIR analysis, some precipitates were drugs that were mixed with ions. And, by UV-visible analysis of some coloring, some drugs have changed their wavelength absorption and other colorations were not stable. By measuring the inhibition diameters, some drugs have shown antimicrobial activity, notably dacarbazine and others not; it's the case of cytarabine and carboplatin.

In conclusion, we can say that some anti-cancer drugs are incompatible in situ facing to certain metal ions and others have antimicrobial activity in vitro.

ملخص

العنوان: استقرار الأدوية المضادة للسرطان بعد إعادة التشكيل، عدم التوافق الفيزيائي والكيميائي والنشاط المضاد للميكروبات.

المؤلف: نشيميريماننا أنابيللا

الكلمات الرئيسية: مضادات السرطان، إعادة تشكيل، استقرار، عدم التوافق، مضادات الميكروبات

قائمة المراجع حول استقرار الأدوية المضادة للسرطان بعد إعادة تشكيل يوفر بيانات مختلفة عن الاستقرار الفيزيائي والكيميائي والظروف اللازمة للحفاظ على العقم الميكروبيولوجي. يتأثر الاستقرار بعوامل مختلفة، وقد وضعنا هدفنا لدراسة عدم التوافق الفيزيائي والكيميائي لبعض مضادات السرطان تجاه بعض الأيونات المعدنية ودراسة النشاط المضاد للميكروبات لهذه الجزيئات على بعض الجراثيم المسببة للأمراض.

أدوية معاد تشكيلها في قاروراتها، تم خلطها مع أيونات (Zn^{2+} و Ca^{2+} ، Cu^{2+} ، Mg^{2+} ، Fe^{3+} ، Fe^{2+}) في محلول مائي. بعد ذلك، تم اختبار بعضها على جراثيم مسببة للأمراض (الإشريكية القولونية، المكورات المعوية البرازية، الزائفة الزنجارية، العقدية الطافرة، العقدية الرئوية، المكورات العنقودية الذهبية، المستديمة النزلية و الخمائر الفطرية). تم استخدام الفحص البصري، الأشعة فوق البنفسجية-مرئية، تحويل فورييه للأشعة تحت الحمراء وقياس أقطار مناطق التنشيط.

من خلال التحليل البصري، لوحظت بعض الرواسب على الخليط أيون-دواء (إت زيوم، داكاربازين-النحاس، سيسبلاتين-النحاس، وما إلى ذلك) وبالنسبة للبعض الآخر خصوصاً فينكريستين و بليوميسين كيرينات لم يلاحظ أي تغيير بالعين المجردة مع جميع الأيونات التي تم اختبارها. من خلال تحليل تحويل فورييه للأشعة تحت الحمراء، بعض الرواسب كانت عبارة عن الأدوية التي كانت مختلطة مع الأيونات. وبالتحليل بواسطة الأشعة فوق البنفسجية-مرئية، لبعض التلونات، بعض الأدوية قد غيرت طول موجة الامتصاص و التلونات الأخرى لم تكن مستقرة. من خلال قياس أقطار منطقة التنشيط، بعض الأدوية قد أظهرت نشاط مضاد للميكروبات، لاسيما داكاربازين والبعض الآخر لا؛ وهذا حال كل من سيتارابين و كاربوبلاتين.

و في الختام، يمكننا أن نقول أن بعض الأدوية المضادة للسرطان غير متوافقة في موضعه تجاه بعض الأيونات المعدنية و بوسيد-الكالسيوم، إتوبوسيد-مغنيزيوم، ميثوتريكسات-الزنك، الخ) كما لوحظت تغيرات في التلون (دوكسوروبيسين-مغني

والبعض الآخر لها نشاط مضاد للميكروبات في المختبر.

ANNEXES

Annexe I

Tableau XXII : Stabilité physico-chimique de la chimiothérapie anticancéreuse après reconstitution

Produit		Contenant (Poche ou flacon)	véhicule	concentration	Stabilité des solutions
Alemtuzumab[55]		Poche en PP	NaCl 0,9%	0,28mg/mL	8H à TA 14j à 6°C
Asparaginase[56]		PP	NaCl 0,9%	80 UI/mL	7j à 2-8°C
Azacitidine	[57, 58]	PP	EPPI (4°C)	25mg/ml	23j à -20°C 5j à 2-8°C
	[59]	Seringues en PP	RL	0,5mg/mL	30j à -20°C
	[60]	Verre	RL	0,2mg/mL	1,9H à TA
				2mg/mL	2,8H à TA
				NaCl 0,9%	2mg/mL 0,2mg/mL
Bevacizumab[13]		PP	NaCl 0,9%	2à16mg/mL	90j à 4ou25°C
Bléomycine sulfate[61]		PP	NaCl 0,9%	0,75mg/mL	7j à 4°C et à 22°C AL
Bortezomib[62-64]		Verre et seringue en PP	NaCl 0,9%	1 mg/mL	35 j à 2-8°C 14j à TA
		Verre (flacon)	NaCl 0,9%	2,5mg/mL	30j à 2-8°C
Busulfan	[65]	PP	-	6mg/mL	28j à 18-20°C ou à 2-8°C à lum
	[66]	verre	NaCl 0,9%	0,5mg/mL	36H à 13-15°C AL ; 48H à 2-8°C AL
	[66]	PP	NaCl 0,9%	0,5mg/mL	36H à 13-15°C et 19H à 2-8°C AL
Cabazitaxel [67]		Verre	-	10mg/mL	28j à 4°C AL
		POF	NaCl 0,9%	0,15mg/mL	28j à TA et à 4°C AL

Carboplatine[68]	PVC-PE	G 5%	0,70-2,15 mg/mL	83j à 4°C ou 1j à TA et AL
	PE -PP	G5%	3,2mg/mL	30j à T A
Carmustine[69]	verre-PE	G 5%	0,2mg/mL	48H à 4°C ou 2,5H en PE à TA et AL
Cisplatine[70, 71]	EVA	NaCl0,9%	0,5-0,9 mg/mL	28j à TA et AL
	PE-PVC	NaCl 0,9%	0,1-0,4mg/mL	
Cladribine[72]	PVC, PE	NaCl 0,9%	0,016mg/mL	30j à 4°C et à 18°C
Clofarabine[73]	POF	G5% ou NaCl 0,9%	0.2-0,6mg/mL	28j à T A à la lumière ou à 4°C AL
Cyclophosphamide [74] ; [75]	verre	NaCl 0,9%	0,4mg/mL	14j à 2-8°C AL
	PVC	G5% ou NaCl 0,9%	1mg/mL	7j à 4°C à T A et AL
Cytarabine[76]	PVC	NaCl 0,9%	0,018mg/mL	29j à 23 °C ou à 2°C
	EVA	G5% ou NaCl 0,9%	1,25 et 25mg/mL	28j à 25°C ou 4°C AL
Dacarbazine[77]	Verre ambre	G 5%	11mg/mL	7j à 4°C et 4j à TA et AL
	PVC	G 5%	1,5mg/mL	7j à 4°C et 3j à TA et AL
	PVC-PE	NaCl 0,9%	0,640mg/mL	2j à TA à la lumière et à 4°C
Dactinomycine[78]	PVC	G 5%	0,01mg/mL	24h à la lumière et à T A
Daunorubicine[79](à une concentration supérieure à 0.5mg/mL elle n'est pas photosensible pendant 7jours)	PVC	G5% ou NaCl 0,9%	0,1mg/mL	43j à 20°C et à 25°C
	PP	EPPI	2mg/mL	43j à 4°C
Dexrazoxane[80]	PVC	RL	4 et 8 mg/mL	8H à 25°C lum

		PE	RL	8mg/mL	8H à 25°C lum
		PE	RL	4mg/mL	4H à 25°C lum
Docétaxel [81] (à éviter le contenant en PVC à 10mg/mL)		verre	Solvant spécial	10mg/mL	28j à 2-8°C et 25°C
		PP	NaCl 0,9% ou G5%	0,3-0,9 mg/mL	28j à 25°C AL
		PE		0,3-0,9mg/mL	56 j à 25°C, 2-8°C AL
Docétaxel [82] à 20mg/mL (à éviter les contenants en PVC)		POF	NaCl 0,9% ou G 5%	0,24 à 1 mg/mL	28j à 20°C et 5°C AL
Doxorubicine [83] (>0.5mg/mL). Elle n'est pas photosensible pendant au moins 7j)		PP	NaCl 0,9%	1-2mg/mL	124j à 4°C et 23°C
		PVC	G5% ou NaCl 0,9%	0,1mg/mL	24j à 25°C et 43j à 4°C ou -20°C
Epirubicine [83] (>0.5 mg/mL), n'est pas photosensible pendant au moins 7j)		PP	NaCl 0,9%	1-2mg/mL	150j à 23°C et à 4°C
		PVC	G5% ou NaCl 0,9%	0,1mg/mL	20j à 25°C et 43j à 4°C ou à -20°C
Eribuline mésylate [84]		PP	-	440µg/mL	14j à 4°C ou 20°C
		POF	NaCl 0,9%	15,4 et 43,3µg/mL	14j à 4°C ou 20°C
Etoposide [85]		PP	NaCl 0,9%	0,2mg/mL	96H à T<25°C lum
				0,4mg/mL	24H à T<25°C lum
Etoposide phosphate [86]		verre	EPPI	10et20 mg/mL	31j à 23°C et 4°C
		PVC	NaCl 0,9% ou D 5%	0.1-10 mg/mL	
Fluorouracile	[87]	Verre ou PVC	NaCl 0,9% ou G 5%	1,5mg/mL	8 semaines TA et lum
	[88]	PVC	NaCl 0,9%	5mg/mL	13 semaines à 2-8°C AL
	[89]	PP	NaCl 0,9%	0,1mg/mL	7j à 40°C et à 5°C AL
		verre	NaCl 0,9% ou G 5%	20mg/mL	4j à 4°C ou 25°C AL

Folinate calcium[90] (adsorption si la concentration est très élevée)		Verre ou PVC	NaCl 0,9% ou D 5%	0,1-0,5mg/mL	24H à 4 °C ou 25 °C
		Verre ou PVC	NaCl 0,9% ou G5%	1-1,5mg/mL	4j à 4 °C ou 25 °C à la lumière
Folinate sodium		PE	D5%	3,2mg/mL	90j à -20 °C ou 30j à 4 °C AL
Fotemustine[91](administrée à l'abri de la lumière)		PVC	D 5%	0.2-2mg/mL	2j à 4 °C et 8H à TA
Gemcitabine[92]		Seringues en PP	NaCl 0,9%	38mg/mL	35j à TA
		PVC	NaCl 0,9% ou G 5%	1-10mg/mL	35j à 4 °C et 7j à 23°C-32 °C
Idarubicine [93]		PP	NaCl 0,9% ou G 5%	0,1mg/mL	28j à T≤25 °C AL
Ifosfamide	[94]	PVC	NaCl 0,9% ou G 5%	30mg/mL	30 j à 4 °C AL
	[95]	PVC	EPPI	80mg/mL	8j à 35°C
Irinotecan[96]		PVC	NaCl 0,9% ou D 5%	0,4 à 2,8 mg/mL	28j à TA ou 2-8 °C AL
Lévofolinate calcium[97]		PE	D 5%	1,6mg/mL	95j à -20 °C et 30j à 2-8 °C
Melphalan[98]		PVC	NaCl 3%	0,2mg/mL	48H à 4 °C et 3H à 26°C à la lumière
		PVC, PE	NaCl 0,9%	0,06mg/mL	24H à 4 °C et 1H à TA et AL
Méthotrexate[99]		Seringues en PP	NaCl 0,9%	2,5mg/mL	7j à TA et à 4 °C AL
		PVC	NaCl 0,9% ou D 5%	0,225-24mg/mL	30j à 4 °C AL
Mitomycine[78]		PVC	NaCl 0,9%	0,6mg/mL	30j à - 30 °C AL
Mitoxantrone[100]		PVC	NaCl 0,9% ou D 5%	0,04-0,4mg/mL	7j à 4°C et 23°C AL
Nelarabine[13]		EVA	-	5mg/mL	28j à 2-8 °C AL ou 25 °C à la lumière
Oxaliplatine[101, 102]		POF	D5%	0,25mg/mL	90j à 4 °C AL ou à TA et AL ou non
		POF	D5%	0,7mg/mL	30j à TA et AL
Paclitaxel[103, 104]		POF	NaCl 0,9% ou D5%	0,3-1,2mg/mL	4j à 25 °C et 12j à 5 °C
		PE	NaCl 0,9% ou D 5%	0,3mg/mL	13j à 2-8 °C AL

		PE	NaCl 0,9% ou D 5%	1,2mg/mL	9j à 2-8°C AL
Pemetrexed	[105]	Seringues en PP	NaCl 0,9% ou D 5%	25mg/mL	2j à TA et 31j à 4°C AL
	[106]	PVC	NaCl 0,9% ou G5%	2,10 et 20 mg/mL	90j à -20°C
Pentostatine[107]		verre	NaCl 0,9%	2mg/mL	3j
		PVC	NaCl 0,9%	0,002-0,02mg/mL	48H à 23°C
Rituximab[108]		POF	NaCl 0,9%	1mg/mL	180 j à 4°C
Temsirolimus[109]		PP	NaCl 0,9%	0,1mg/mL	3j à 20°C AL et 4j à 2-8°C
Thiotépa	[110]	PVC, POF	D 5%	5mg/mL	3j à 23°C et 14j à 4°C
	[111]	PVC	NaCl 0,9%	0,5-3mg/mL	2j à 8°C et 1j à 25°C
Topotecan [112]		PVC	NaCl 0,9% ou D 5%	0,025 mg/mL; 0,05mg/mL	28j à 4°C et à TA et AL
		Elastomère	NaCl 0,9% ou D 5%	0,01 et 0,05 mg/mL	21j à 25°C à la lumière
		PVC	NaCl 0,9%	0,01 mg/mL	7j à TA à la lumière
Trastuzumab[113]		POF	NaCl 0,9%	0,8mg/mL	180j à 5°C ou à 20°C
Vinblastine	[114]	Verre	EPPI	1mg/mL	21j à 4°C AL
		PP	NaCl 0,9% ou D 5%	0,02mg/mL	21j à 4°C et à 25°C AL
	[115]	PVC	NaCl 0,9% ou D 5%	0,1mg/mL	7j à 4°C AL
Vincristine[114, 116]		PP	NaCl 0,9% ou D 5%	0.02mg/mL	21j à 4°C et à 25°C AL
		PVC, PP	NaCl 0,9%	0,01à 0,15mg/mL	7j à 4°C AL
		POF	NaCl 0,9%	0,05mg/mL	84j à 2-8°C AL
Vindesine[114]		verre	EPPI	1mg/mL	21j à 4°C AL
		PP	NaCl 0,9% ou D 5%	0,02mg/mL	21j à 4°C et à 25°C AL
Vinorelbine	[98]	PVC	NaCl 0,9%	0,385 mg/mL	7j à 23°C AL
	[115]	PVC	G 5%	0,5mg/mL	7j à 4°C AL

Annexe II : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Le résumé des caractéristiques du produit comporte les renseignements suivants

1. Dénomination de la spécialité ;
2. Forme pharmaceutique ;
3. Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
4. Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ;
5. Nature du récipient ; 6. Conditions de délivrance au public ;
7. Durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois ;
8. Précautions particulières de conservation ;
9. Incompatibilités majeures chimiques ou physiques ;
10. Propriétés pharmacologiques; 11. Indications thérapeutiques ;
12. Effets indésirables (fréquence et gravité) ;
13. Mises en garde spéciales ;
14. Contre-indications ;
15. Précautions particulières d'emploi, notamment en cas de grossesse et d'allaitement, d'utilisation par des enfants ou des personnes âgées et dans des circonstances pathologiques particulières ;
16. Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines ;
17. Interactions médicamenteuses et autres ;
18. Posologie et mode d'administration ;
19. Surdosage : symptômes, conduite d'urgence, antidotes ;
20. Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu ;
21. Date d'établissement du résumé des caractéristiques du produit.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
2. Hill, C. and F. Doyon, *La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950*. Bulletin du cancer, 2005. **92**(1): p. 7-11.
3. Dangou, J., et al., *Prévention et lutte contre le cancer dans la région africaine de l'OMS: un appel à l'action*. Journal africain du cancer/African Journal of Cancer, 2009. **1**(1): p. 56-60.
4. Lider, P., *Évolution de la base de données Stabilis®: Création d'un système de cotation des publications relatives aux études de stabilité de médicaments anticancéreux*. 2013, Université de Lorraine.
5. ICH, *Stability testing of new drug substances and products*. Q1A (R2), current step, 2003. **4**.
6. Maggio, R.M., S.E. Vignaduzzo, and T.S. Kaufman, *Practical and regulatory considerations for stability-indicating methods for the assay of bulk drugs and drug formulations*. Trends in Analytical Chemistry, 2013. **49**: p. 57-70.
7. Bardin, C., et al., *Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2011. **69**(4): p. 221-231.
8. Larroutourou, P., M. Tangourdeau, and N. Taggiasco, *Isotechnie en pharmacie hospitalière: application à la reconstitution centralisée des cytostatiques (2 ème partie)*. Pharm Hosp, 1989. **98**: p. 9-15.
9. Descoutures, J.M., *Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2006. **64**(1): p. 7-16.
10. Longuet, P., et al., *Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God*. Médecine et Maladies Infectieuses, 2016. **46**(5): p. 242-268.
11. Vigneron, J., *Etudes de stabilité et de compatibilité des médicaments en pharmacie hospitalière*. DU de Pharmacie Oncologique, 2006.
12. ICH, G. *Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Q6A*. in *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Geneva, Switzerland*. 1999.
13. Vigneron, J., et al., *SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update*. Ann Pharm Fr, 2013. **71**(6): p. 376-89.
14. Stabilis, B.d.d. *Stabilité et compatibilité des médicaments* 2016 [cited 2016 07/11]; Available from: <http://www.stabilis.org/Monographie.php>.

15. Renaud, R., *Etudes de stabilité de médicaments anticancéreux injectables: apports analytiques et pharmaceutiques*. 2011, Tours.
16. *Guide de reconstitution et d'administration des principaux Anti-infectieux injectables*, d.D.m.e.d.I.T. Observatoire des Médicaments, Editor. 2013. p. 28.
17. Troitzky, A., et al., *Physico-chemical stability and sterility of non-opioid analgesics in solution*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2008. **27**(10): p. 813-8.
18. Fleury-Souverain, S., *La préparation des médicaments parentéraux à l'hôpital*. 2014, Hôpitaux Universitaires de Genève. p. 38.
19. Carrera, J.S., et al., *Microbial evaluation of the handling of antineoplastic agents at a reference cancer treatment hospital in Pará State, Brazil*. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 2010. **1**(4): p. 65-70.
20. Astrid Karstens and Irene Krämer, *Viability of micro-organisms in novel anticancer drug solutions*. *European Journal of Hospital Pharmacy Science*, 2007. **13**(2): p. 27-32.
21. Tall, M.L., et al., *Aseptic process validation and stability study of an injectable preparation of fructose (5%)-glycerol (10%) as part of a hospital clinical research program on endoscopic curative treatment for early epithelial neoplastic lesions of the gastrointestinal tract*. *Ann Pharm Fr*, 2015. **73**(2): p. 139-49.
22. Laville, I., et al., *Shelf-lives of morphine and pethidine solutions stored in patient-controlled analgesia devices: physico-chemical and microbiological stability study*. *Pathol Biol (Paris)*, 2005. **53**(4): p. 210-6.
23. Kumari, et al., *Study on the complex formation and anticancer effect of complex, zinc (II)-dacarbazine*. *Int. J. Chem.*, 2011: p. 1751-1762.
24. Afssaps, *Bonnes pratiques de préparation*. 03 décembre 2007.
25. Afssaps, *Bonnes pratiques de fabrication*, in *Bulletin officiel* juillet 2011, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, France.
26. Fanny Leenhardt, Nadège Neant, and W. Azouza, *Dispositifs médicaux en oncologie*. 2015: Marseille.
27. E. Corbineau, et al., *Choix d'un système de transfert clos pour la préparation des médicaments à risque dans le cadre d'un marché*. *Pharmacie Hôtel Dieu, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes*.
28. Le Garlantezec, P., et al., *Évaluation de la performance de dispositifs de transfert en système clos au moyen d'une solution radioactive de [99mTc]*. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2011. **69**(3): p. 182-191.
29. AFNOR, *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : classification de la propreté de l'air* 1999: Paris.

30. CCLIN, *Préparation et administration des médicaments dans les unités de soins, Bonnes Pratiques d'Hygiène*. 2006. p. 52.
31. Faure, S., *Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept de « dose-banding ») : une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz - Thionville*. 2010, Université Henri Poincaré - Nancy 1.
32. Husson, M.C., *Evaluation thérapeutique: Médicaments utilisés en cancérologie*. 4 ed. Publication bimestrielle 2001, XXII, 1-2. 2001: Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament.
33. CCLIN, *Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé*. 2002.
34. I. Balty, et al., *Postes de sécurité microbiologique et Postes de sécurité cytotoxique*, in *Cahiers de notes documentaires-Hygiène et sécurité du travail-N*. 2003.
35. Cazin, J.-L., et al., *Alors, hotte ou isolateur? Compte rendu de l'atelier du congrès de la SFPC du 13 septembre 2000*. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2001. **20**(2): p. 88-92.
36. David, C., *Enceintes ventilées*. Juin 2016.
37. D.Brossard, *Bonnes Pratiques de Préparations: Préparations stériles*. 2008: Bordeaux.
38. Husson, M.C., *Evaluation thérapeutique, Cytotoxiques : utilisation pratique*. 3 ed. Publication bimestrielle 1998, XIX, 2-3. 1998: Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament.
39. Démoly-Pouret, P., *Médicaments anticancéreux: Cytotoxiques, Cytostatiques, Antimitotiques*. p. 54.
40. *Préparation des anticancéreux à l'Hôpital Saint Antoine*. 2016 [cited 2016 12/10]; Available from: <http://saintantoine.aphp.fr/upac-unite-de-preparation-des-anticancereux-a-l-hopital-saint-antoine>.
41. Audrey Hurgon, *Préparation des cytotoxiques en séries*. 2014: Institut Curie p. 79.
42. Chatelut, E., et al., *Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents*. *British journal of cancer*, 2012. **107**(7): p. 1100.
43. AFNOR, *Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire ISO 9001* 2015: Paris.
44. Watt, S., et al., *New program for quality control of cytotoxics manufactured in centralised unit*. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2002. **21**(3): p. 179-182.
45. Delis, B., et al., *Contrôle analytique des préparations cytotoxiques : bilan de 7ans d'activité et perspectives*. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 2015. **50**(2): p. 233-242.

46. Newton, D., *Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures*. American Journal of Health-System Pharmacy, 1978. **35**(10): p. 1213-1222.
47. Guignard, B., L. Gschwind, and C. Fonzo-Christe, *Les incompatibilités médicamenteuses en 2015: encore une mission du pharmacien d'établissement de santé?* Pharmactuel, 2015. **48**(3).
48. Lafont, R. *Méthodes physiques de séparation et d'analyse et méthodes de dosage des biomolécules*. 2017 [cited 2017 08 aout]; Available from: (<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/spectro/C1.html#principe>).
49. Camut, A., *Mise en place du contrôle terminal des préparations d'anticancéreux injectables par spectrométrie UV-visible-IRTF, Multispec® à l'Unité de Pharmacie Clinique et Cancérologique de l'Hôpital Bon Secours de Metz : Aspects analytiques et organisationnels*. 2009, Université HenriE Poincare - Nancy I.
50. *Méthodes Spectrophotométriques*. [cited 2017 09/08]; Available from: <http://eduscol.education.fr/rnchimie/phys/spectro/cours/spectro.htm>.
51. Mills III, T., et al., *Instrumental Data for Drug Analysis, -6 Volume Set*. Vol. 1. 2005: CRC Press.
52. Kochem, A., *Synthèse et caractérisation de complexes de coordination contenant des ligands rédox-actifs*. 2012, Université de Grenoble.
53. Ahmadi, F., A. Sarrafi, and M. Ghashghaee, *Spectrophotometric evaluation of stability constants of copper, cobalt, nickel and zinc with 2-thiobarbituric acid in aqueous solution*. Journal of Chemistry, 2009. **6**(S1): p. S47-S52.
54. Elharas, K., et al., *Activité antibactérienne de l'huile essentielle des inflorescences de Laurus Nobilis et Lavandula Angustifolia*. Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie, 2013. **9**(2): p. 134-141.
55. Kupfer, M., G. Scriba, and M. Hartmann, *Stability of alemtuzumab in infusion-bags*. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009. **64**(9): p. 622-623.
56. Stecher, A., et al., *Stability of L-asparaginase: an enzyme used in leukemia treatment*. Pharmaceutica acta helvetiae, 1999. **74**(1): p. 1-9.
57. Duriez, A., et al., *Stability of azacitidine suspensions*. Ann Pharmacother, 2011. **45**(4): p. 546.
58. Walker, S.E., et al., *Stability of azacitidine in sterile water for injection*. The Canadian journal of hospital pharmacy, 2012. **65**(5): p. 352.
59. Den Hartigh, J., H. Brandenburg, and P. Vermeij, *Stability of azacitidine in lactated Ringer's injection frozen in polypropylene syringes*. American Journal of Health-System Pharmacy, 1989. **46**(12): p. 2500-2505.
60. Cheung, Y., et al., *Stability of azacitidine in infusion fluids*. American Journal of Health-System Pharmacy, 1984. **41**(6): p. 1156-1159.

61. Kateb, N.E., et al., *Stability of an extemporaneously prepared bleomycin–lidocaine–epinephrine intradermal admixture used in dermatology*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2015. **21**(3): p. 178-187.
62. André, P., et al., *Stability of bortezomib 1-mg/mL solution in plastic syringe and glass vial*. Annals of Pharmacotherapy, 2005. **39**(9): p. 1462-1466.
63. Boscha, M.E., F.S. Rojasb, and C.B. Ojedab, *Chemical stability of bortezomib solutions in original manufacturer vials*. Pharmaceutical Sciences, 2012. **2**(3): p. 344-350.
64. Perissu, M., et al., *Etude de la stabilité d'une solu on de bortézomib à 1 mg/mL condi onnée en seringue de polypropylène*. Ann Pharmacotherapy, 2005. **39**: p. 1462-66.
65. Karstens, A. and I. Krämer, *Untersuchungen zur Stabilität der Busulfan-Stammlösung (Busilvex® , Busulfex™) in B| Braun Injekt® Einmalspritzen*. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. **61**(10): p. 845-850.
66. Karstens, A. and I. Krämer, *Chemical and physical stability of diluted busulfan infusion solutions*. Eur J Hosp Pharm Sci, 2007. **13**(2): p. 40-7.
67. Lazzarini, R., et al., *Physicochemical stability of cabazitaxel and docetaxel solutions*. Eur J Hosp Pharm, 2015. **22**: p. 150-155.
68. Josefina Prat, et al., *Stability of carboplatin in 5% glucose solution in glass, polyethylene and polypropylene containers*. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 1994: p. 4.
69. Favier, M., et al., *Stability of carmustine in polyvinyl chloride bags and polyethylene-lined trilayer plastic containers*. American journal of health-system pharmacy, 2001. **58**(3): p. 238-241.
70. Sewell, G., *Physical and chemical stability of cisplatin infusions in PVC containers*. Pearl Plymouth, 2010.
71. Rochard, E., D. Barthes, and P. Courtois, *Stability of cisplatin in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 1992. **17**(5): p. 315-318.
72. Daouphars, M., et al., *Stability of cladribine in either polyethylene containers or polyvinyl chloride bags*. EHP-Amerongen-, 1997. **3**: p. 154-156.
73. Kaiser, J. and I. Krämer, *Long-term stability study of clofarabine injection concentrate and diluted clofarabine infusion solutions*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2012. **18**(2): p. 213-221.
74. Mittner, A., Z. Vincze, and K. Jemnitz, *Stability of cyclophosphamide containing infusions*. Pharmazie, 1999. **54**(3): p. 224-225.
75. Menard, C., et al., *Stability of cyclophosphamide and mesna admixtures in polyethylene infusion bags*. Annals of Pharmacotherapy, 2003. **37**(12): p. 1789-1792.

76. Van Gansbecke, B., *Study of interactions between PVC bags for continuous infusion and a dilute solution of cytarabine*. J Pharm Clin, 1989. **8**: p. 96-9.
77. El Aatmani, M., et al., *Stability of dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags*. American journal of health-system pharmacy, 2002. **59**(14): p. 1351-1356.
78. Benvenuto, J.A., et al., *Stability and compatibility of antitumor agents in glass and plastic containers*. American Journal of Health-System Pharmacy, 1981. **38**(12): p. 1914-1918.
79. Wood, M.J., W.J. Irwin, and D.K. Scott, *Stability of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin in plastic syringes and minibags*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 1990. **15**(4): p. 279-289.
80. Kaiser, J.-D., et al., *Chemical and physical stability of dexrazoxane, diluted with Ringer's lactate solution, in polyvinyl and polyethylene containers*. EJHP Sci, 2007. **13**: p. 55-59.
81. Thiesen, J. and I. Krämer, *Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers*. Pharmacy World and Science, 1999. **21**(3): p. 137-141.
82. Hart, M. and W. Ahmed, *Taxotere 1-vial (docetaxel 20 mg/mL) physical and chemical stability over 28 days in infusion bags containing 0.9% saline solution and 5% glucose solution*. EJOP, 2011. **5**(1): p. 24-27.
83. Wood, M., W. Irwin, and D. Scott, *Stability of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin in plastic syringes and minibags*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 1990. **15**(4): p. 279-289.
84. Poujol, S., et al., *Stability of the ready-to-use solutions of eribulin for intravenous infusion*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2012. **70**(5): p. 249-255.
85. Barthes, D.M., et al., *Stability and compatibility of etoposide in 0.9% sodium chloride injection in three containers*. Am J Hosp Pharm, 1994. **51**(21): p. 2706-9.
86. Zhang, Y. and L.A. Trissel, *Physical and Chemical Stability of Etoposide Phosphate Solutions*. Journal of the American Pharmaceutical Association (1996), 1999. **39**(2): p. 146-150.
87. Biondi, L. and J. Nairn, *Stability of 5-fluorouracil and flucytosine in parenteral solutions*. Can J Hosp Pharm, 1986. **39**: p. 60-66.
88. Vincke, B., et al., *Extended stability of 5-fluorouracil and methotrexate solutions in PVC containers*. International journal of pharmaceutics, 1989. **54**(3): p. 181-189.
89. Fuhrman, L.C., D.A. Godwin, and R.A. Davis, *Stability of 5-Fluorouracil in an extemporaneously compounded ophthalmic solution*. Int J Pharm Compd, 2000. **4**(4): p. 320-3.
90. Lecompte, D., et al., *Stability study of reconstituted and diluted solutions of calcium folinate*. Pharmazeutische Industrie, 1991. **53**(1): p. 90-94.

91. Dine, T., et al., *Stability study of fotemustine in PVC infusion bags and sets under various conditions using a stability-indicating high-performance liquid chromatographic assay*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1998. **18**(3): p. 373-381.
92. Xu, Q., V. Zhang, and L.A. Trissel, *Physical and chemical stability of gemcitabine hydrochloride solutions*. Journal of the American Pharmaceutical Association (1996), 1999. **39**(4): p. 509-513.
93. Beijnen, J., et al., *Stability of anthracycline antitumour agents in infusion fluids*. Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1985. **39**(6): p. 220-222.
94. Dine, T., et al., *Stability and compatibility studies of four cytostatic agents (fluorouracil, dacarbazine, cyclophosphamide and ifosfamide) with PVC infusion bags*. Pharmaceutical Science Communications, 1994. **4**: p. 97-97.
95. Munoz, M., et al., *Stability of ifosfamide in 0.9% sodium chloride solution or water for injection in a portable iv pump cassette*. American journal of hospital pharmacy, 1992. **49**(5): p. 1137-1139.
96. Thiesen, J. and I. Krämer, *Physicochemical stability of irinotecan injection concentrate and diluted infusion solutions in PVC bags*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2000. **6**(3): p. 115-121.
97. Lebitasy, M., et al., *Effect of freeze-thawing on the long-term stability of calcium levofolinate in 5% dextrose stored on polyolefin infusion bags*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2009. **34**(4): p. 423-428.
98. Beitz, C., et al., *Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions—comparison of polyethylene with other container materials*. International journal of pharmaceutics, 1999. **185**(1): p. 113-121.
99. Benaji, B., et al., *Compatibility study of methotrexate with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures*. International journal of pharmaceutics, 1994. **105**(1): p. 83-87.
100. Lecompte, D., M. Bousselet, and J. Magnam, *Stabilité des solutions diluées de mitoxantrone (Novantrone®) en poches de PVC pour perfusions*. Journal de pharmacie clinique, 1990. **9**(3): p. 159-165.
101. Junker, A., et al., *Stability of Oxaliplatin Solution*. Annals of Pharmacotherapy, 2009. **43**(2): p. 390-391.
102. André, P., et al., *Stability of oxaliplatin in infusion bags containing 5% dextrose injection*. American Journal of Health-System Pharmacy, 2007. **64**(18).
103. Donyai, P. and G.J. Sewell, *Physical and chemical stability of paclitaxel infusions in different container types*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2006. **12**(4): p. 211-222.

104. Kattige, A., *Long-term physical and chemical stability of a generic paclitaxel infusion under simulated storage and clinical-use conditions*. Eur J Hosp Pharm Sci, 2006. **12**(6): p. 129-34.
105. Zhang, Y. and L.A. Trissel, *Physical and chemical stability of pemetrexed solutions in plastic syringes*. Ann Pharmacother, 2005. **39**(12): p. 2026-8.
106. Zhang, Y. and L.A. Trissel, *Physical instability of frozen pemetrexed solutions in PVC bags*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(7-8): p. 1289-92.
107. Al-Razzak, L.A., et al., *Chemical stability of pentostatin (NSC-218321), a cytotoxic and immunosuppressant agent*. Pharmaceutical research, 1990. **7**(5): p. 452-460.
108. Paul, M., et al., *Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab*. International Journal of Pharmaceutics, 2012. **436**(1): p. 282-290.
109. Poujol, S., et al., *Stability of ready-to-use temsirolimus infusion solution (100mg/L) in polypropylene containers under different storage conditions*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2012. **70**(3): p. 155-162.
110. Xu, Q.A., et al., *Stability of thiotepa (lyophilized) in 5% dextrose injection at 4 and 23 degrees C*. American journal of health-system pharmacy, 1996. **53**(22): p. 2728-2730.
111. Murray, K.M., et al., *Stability of thiotepa (lyophilized) in 0.9% sodium chloride injection*. American journal of health-system pharmacy, 1997. **54**(22): p. 2588-2591.
112. Kramer, I. and J. Thiesen, *Pharmazeutische Aspekte von Topotecan-Infusionen*. Pharmazeutische Zeitung, 1997. **142**(31): p. 30-33.
113. Paul, M., et al., *Long-term physico-chemical stability of diluted trastuzumab*. International Journal of Pharmaceutics, 2013. **448**(1): p. 101-104.
114. Beijnen, J., D. Vendrig, and W. Underberg, *Stability of vinca alkaloid anticancer drugs in three commonly used infusion fluids*. Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1989. **43**(2): p. 84-87.
115. Dine, T., et al., *Stability and compatibility studies of vinblastine, vincristine, vindesine and vinorelbine with PVC infusion bags*. International Journal of Pharmaceutics, 1991. **77**(2): p. 279-285.
116. Lawrence A. Trissel, M., Y. Zhang, and M.R. Cohen, *The Stability of Diluted Vincristine Sulfate Used as a Deterrent to Inadvertent Intrathecal Injection*. Hospital Pharmacy, 2001. **36**(7): p. 740-745.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي-

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**استقرار الأدوية المضادة للسرطان
بعد إعادة التشكيل، عدم التوافق الفيزيائي
والكيميائي والنشاط المضاد للميكروبات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: أنابيل ناشيميربمانا

المزودة في: 06 غشت 1990 بروشانغا (بروندي)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات السرطان – إعادة تشكيل – استقرار – عدم التوافق –
مضادات الميكروبات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد زهيدي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد: مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

أعضاء

السيد: محمد أولاد بويحيى إدريسي

أستاذ في الكيمياء التحليلية

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية