

STABILITES DES MEDICAMENTS
ANTICANCEREUX RECONSTITUES EN
PHARMACIE HOSPITALIERE

J.M. Canonge J.F. Tournamille, K. Savelli,
Unité de Pharmacie Clinique Oncologique,
Hôpital Purpan, C.H.U. Toulouse

L'unité de Pharmacie Clinique Oncologique de l'Hôpital Purpan de Toulouse s'est doté en mars 1995 du premier isolateur de deuxième génération. L'acquisition de ce matériel avait pour principaux objectifs d'assurer la sécurité des personnes qui manipulent les médicaments anticancéreux, de garantir la qualité bactériologique de la préparation, de protéger l'environnement, d'optimiser l'utilisation des présentations des médicaments cytotoxiques et, par conséquent, de diminuer les coûts de traitement, tout ceci afin d'obtenir la meilleure sécurité possible pour les patients. Ces objectifs ont pu être réalisés grâce à l'implantation de l'Unité au sein du service clinique d'Hématologie, créant ainsi une véritable équipe au service du patient dans le but de minimiser l'aléa thérapeutique.

Objectif

Les risques réels ou potentiels liés à la manipulation des médicaments cytostatiques ont nécessité la mise en oeuvre de mesures de protection adaptées. Le développement des unités centralisées de reconstitution des cytostatiques a permis d'assurer, d'une part, la sécurité du personnel et, d'autre part, la qualité du produit fini et donc la sécurité du patient. Pour cela, il a fallu créer des lieux de production adéquats, répondant aux exigences de qualité et de sécurité préconisées par le Ministère de la Santé dès 1985, dans le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F.) et équipés de systèmes d'information fiables. Aucune manipulation de cytostatiques ne peut être réalisée sans la connaissance parfaite de la présentation (poudre, liquide, dosage), du solvant de reconstitution (nature, volume) et des modalités de reconstitution, des conditions optimales de conservation, de la compatibilité avec le matériel utilisé (verre, poche PVC, filtres...).

Il existe de nombreuses références bibliographiques permettant de trouver une stabilité recherchée mais cette surabondance de données, de qualité très diverse, entraîne une perte de temps et le manque d'assurance d'avoir la bonne stabilité. L'étude poussée des durées de stabilité révèle plus de 2000 références bibliographiques pour une centaine de molécules anticancéreuses. Le rythme de production de notre unité ne permet pas d'étudier chaque référence, en routine.

Nous avons donc décidé de produire un tableau récapitulatif des durées de stabilité jugées les plus sûres, pour chaque spécialité utilisée dans notre unité.

Matériel et méthode

L'U.P.C.O. réalise en moyenne une centaine de préparations de cytostatique par jour à l'aide d'un isolateur rigide. Pour chaque préparation, le matériel nécessaire ainsi que les médicaments sont placés dans des bacs perforés puis sont stérilisés à l'acide peracétique pendant 35 minutes. Sur les étiquettes est inscrite la péremption de la préparation, dans les conditions de conservation optimales définies au préalable dans notre unité. Les flacons partiellement

utilisés sont également étiquetés et conservés pour usage ultérieur ou non, selon leur stabilité.

La démarche a été, dans un premier temps, de collecter les données de la littérature : Trissel 9ème édition « Handbook on injectable drugs », « Médicaments anticancéreux » 1995, Vidal, données laboratoire, Dossier du Cnhim, Micromedex. Chaque stabilité a été étudiée de façon à élire la plus pertinente des références correspondant à notre fonctionnement. Le choix s'est porté sur une stabilité aux concentrations les plus utilisées, dans des conditions de conservation optimales afin de minimiser le pourcentage de dégradation en principe actif. Il faut souligner la réserve des laboratoires pharmaceutiques pour la diffusion des données de stabilité physico-chimique de leur produit.

Dans un deuxième temps, les informations ont été classées et analysées comme suit :

- Conditions de conservation des spécialités sous forme lyophilisats

L'information des conditions de conservation d'une spécialité figure sur le conditionnement, il n'y a alors aucun problème.

- Durées de stabilités des solutions prêtes à l'emploi

Il s'agit bien sûr de la date de péremption si le flacon n'a pas été utilisé. Nous avons fixé à 30 jours la possibilité de réutiliser les flacons partiellement utilisés dans le cas où les conditions de conservation sont respectées.

Cependant, certains médicaments échappent à cette généralité ; comme par exemple, les cytostatiques sous forme liposomale pour lesquels il est très difficile de connaître le comportement une fois écartés de leurs conditions optimales de conservation (+2°C-+8°C) le temps d'un prélèvement.

- Durées de stabilité des solutions reconstituées

Il s'agit de la partie la plus facile du document, la gamme de concentration reste constante, les volumes de reconstitution étant standardisés pour éviter les risques d'erreur et les calculs répétitifs. Ces données sont d'autant plus importantes depuis l'apparition de gros conditionnements qui augmentent le rendement de production et qui peuvent être réutilisés d'un jour sur l'autre.

- Durées de stabilité des solutions diluées

Cette connaissance permet de préparer à l'avance les dilutions de chimiothérapie, facilitant l'organisation et la programmation de notre activité en fonction des urgences. La gamme de concentration peut varier considérablement d'une solution à l'autre – Exemple du méthotrexate utilisé de pur (25mg/ml) à diluer plus de 1000 fois.

Les conditions de conservation doivent être maîtrisées à la perfection tant le trajet de cette préparation peut être contrarié. De l'unité centralisée au lit du patient, la préparation peut accidentellement être soumise à des écarts de température, de lumière...

Tenant compte de ces paramètres, nous avons fixé, par exemple, à 48 heures la date limite d'utilisation des seringues pour intrathécales, le site d'injection étant particulièrement sensible et la nécessité de conditions optimales de conservation encore plus grande.

Résultats : Mise à disposition du tableau

Les durées de stabilité décrites dans ce tableau concernent exclusivement les stabilités physico-chimiques. Elles ne sont applicables que pour une préparation aseptique réalisée en zone protégée à atmosphère contrôlée sous la responsabilité d'un pharmacien. En dehors de ce cadre précis, les auteurs recommandent une reconstitution et une dilution extemporanée ou sous quelques heures.

Le cadre de ces données est volontairement restrictif pour mettre à disposition des données complètement validées et donc facilement utilisables en routine pour les spécialités utilisées. Il reste que des cas de figure particuliers continueront à relever de recherches personnelles approfondies et adaptées.

Il est délicat également d'extrapoler des données concernant des spécialités étrangères même si la molécule est identique, cette attitude relevant de la responsabilité de chacun.

Il s'agit ici d'un document interne favorisant la diffusion de l'information. Le tableau sert au pharmacien, certaines données sont extraites pour le préparateur, d'autres pour l'infirmière ce qui explique la présentation par ordre alphabétique de spécialités (marché 1998) L'apparition d'un tel outil au niveau de notre unité est inévitablement un gain de temps et un accès pour tous à l'information.

Le but de ce tableau n'est pas de figer les connaissances mais de pouvoir apporter sans cesse des améliorations pour la qualité de notre service. Une équipe telle que celle de l'UPCO est très sollicitée par le personnel hospitalier de par son activité très spécifique.

Références

P. Larrouturou, J. Huchet, MC. Taugourdeau – Bonnes pratiques de manipulation en isolateur – Hôpital St-Joseph

Dossier du C.N.H.I.M. 1998 XI X 2-3 cytotoxiques: utilisation pratique

Recommandations pour la reconstitution des cytotoxiques.

Le pharmacien hôpital - Décision Santé n°146, mai 1999