

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERY
FACULTE DE MEDECINE
TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

X.A.8EX E:II:8 .X EA.E.O

Département de Pharmacie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

N° d'Ordre :

Présenté et soutenu publiquement

Le 04/07/2017

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

*Evaluation de la consommation des anticorps
monoclonaux thérapeutiques à l'unité Belloua
du CHU de Tizi-Ouzou durant l'année 2016*

Réalisé par :

MOUZAOUI Syla
MEZERKET Sabrina

Encadrées par :

MOKRANI Belaid

Composition du jury :

Dr DAHMOUNE A

Dr MOKRANI B

Dr AIT YAHIA N

MAHU Faculté de Médecine UMMTO

Assistant CHU de Tizi-Ouzou

Assistante CPMC d'Alger

Présidente de jury

Promoteur

Examinatrice

Remerciements

**A notre promoteur, Dr Mokrani B.
Assistant en botanique médicale au CHU de Tizi-Ouzou.**

Nous vous remercions de nous avoir aidées à mener à bien ce mémoire, vous n'avez jamais hésité à nous consacrer une partie de votre temps, si précieux, ni à nous transmettre votre savoir et expérience lors de l'élaboration de ce mémoire.

Puissiez-vous trouver l'expression de notre sincère gratitude et notre plus grand respect.

Que ce mémoire soit à la hauteur de vos attentes espérées.

**Au Dr Dahmoune A, présidente du jury.
Maitre assistante en botanique médicale au CHUTO et à la faculté de médecine de l'UMMTO.**

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre mémoire.

**Au Dr Ait Yahia N, membre du jury.
Assistante en botanique médicale au CPMC d'Alger.**

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury.

Au personnel de la pharmacie de l'unité Belloua du CHU de Tizi-Ouzou.

Nous vous remercions pour votre accueil à la pharmacie, votre gentillesse et votre contribution.

A tous les enseignants du département de pharmacie de Tizi-Ouzou.

Merci pour tout le savoir que vous nous avez transmis tout le long de notre cursus universitaire.

Enfin, merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce modeste travail particulièrement Samir

Dédicaces

A mes parents.

Yemma, Vava, tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Que Dieu le tout puissant vous garde, vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A ma sœur et à mon frère.

Miassa, Menad, je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour, de tendresse et de dévouement envers vous, puissent l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

A ma grand-mère.

Yemma Rosa, tu es une seconde mère pour moi, tu étais présente pendant toutes ces années. Tes mots et ta tendresse m'ont aidée à surmonter bien des épreuves. Un immense merci pour ton amour infatigable.

A la mémoire de ma grande mère maternelle.

Puisse Dieu le tout puissant t'accorder sa clémence, sa miséricorde et assurer le repos de ton âme au sein de son paradis.

A mon grand père.

Vava Slimane, tu as fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui. Que Dieu te compte parmi ses biens aimés.

A Ghanía et Wardía, merci pour tout. Vous êtes mes grandes sœurs avant que vous ne soyez mes tantes.

A toi Marzouk, la bonté de ton cœur, ta bonne humeur et ta vision des choses m'ont toujours inspirée. Que Dieu te garde pour Ghiles, Mayas et Azwaw .

A mon amie d'enfance.

Sabrina, mon binôme de toujours, je ne peux trouver les mots justes pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi une sœur avant d'être une amie.

A tous mes proches, je tiens fort à vous.

Sylia

Dédicaces

A mes parents.

Je ne vous remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que vous avez consentis, et pour l'éducation que vous m'avez inculquée. Vous avez toujours été là et n'avez jamais rechigné à vous investir pour moi. Si j'en suis là aujourd'hui c'est bien grâce à vous. J'espère vous apporter beaucoup de fierté en retour.

A mes frères et sœur Yacine, Sofiane et Cylia.

Merci pour votre amour, votre humour et le soutien que vous m'avez toujours apportés. Il est rare d'avoir une fratrie semblable à la nôtre, avec autant d'entente et de complicité. Je sais pertinemment que je peux toujours compter sur vous.

A ma belle sœur Sophie.

Tu es la seconde sœur que le destin m'a donnée, je t'adore.

A mon amie d'enfance et binôme Sylia.

Avec tout l'amour que je porte pour toi. Merci d'avoir rempli toutes ces années de souvenirs en tous genres et d'avoir toujours été là, dans les bons comme dans les mauvais moments.

A mes chères amies.

Pour tous les moments que nous avons vécus. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Je m'estime très chanceuse de vous avoir connues.

A ma grande famille.

Mes grands-parents, mes oncles et mes tantes ; que ce soit du côté paternel ou maternel.

Mes cousins et cousines avec qui j'ai partagé beaucoup de souvenirs.

Je ne pourrai terminer ces dédicaces sans avoir une pensée tendre et émue pour mon cher grand-père décédé le 05 Septembre 2005 suite à une longue maladie.

Sabrina

Liste des abréviations

- **Ac:** Anticorps
- **Acm :** Anticorps Monoclonal
- **ADCC :** Antibody -Dependant Cell-mediated Cytotoxicity, cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps.
- **ADN :** Acide désoxyribonucléique
- **ADNc :** Acide désoxyribonucléique codant
- **Ag :** Antigène
- **ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- **CAM :** Complexe d'Attaque Membranaire.
- **CD :** Cluster Differentiation
- **CDC:** Cytotoxicité Dépendante du Complément
- **CDR:** Complementary Determining Regions, région déterminante de complémentarité.
- **CH:** Constant Heavy
- **CHU :** Centre Hospitalier Universitaire
- **CHUTO:** CHU de Tizi-Ouzou
- **CL:** Constant Light
- **DA :** Dinar Algérien.
- **DCI:** Dénomination Commune Internationale
- **EBV :** Epstein Barr Virus
- **EGFR :** Epidermal Growth Factor Receptor
- **EGFR:** Endothelial Growth Factor Receptor
- **ELISA :** Enzyme Linked Immunosorbent Assay, dosage d'immunosorption liée à l'enzyme.
- **ErbB:** récepteur de la famille de l'EGFR
- **EX:** exemple
- **Fab :** fragment antigen-binding, fragment du site de liaison de l'antigène
- **fc :** fragment cristallisable
- **gp :** glycoprotéine
- **HAMA:** Human Anti-Mouse Antibodies, anticorps humain anti-anticorps murin
- **HAT :** Hypoxantine Aminoptérine thymidine
- **HER:** Human Epidermal growth factor Receptor
- **HGPRT :** hypoxanthine guanosine phosphoribosyl transférase
- **HTA :** Hypertension artérielle
- **Ig :** immunoglobuline
- **IL:** interleukine
- **IMS Health :** Intercontinental Marketing Service Health
- **LB :** Lymphocyte B
- **MSPRH :** Ministère de la Santé Publique et de Réforme Hospitalière
- **mTOR:** mammalian target of rapamycin
- **nbr :** nombre
- **NK :** Natural Killer
- **OGM :** Organisme Génétiquement Modifié
- **PCH :** Pharmacie Centrale des Hôpitaux
- **PSM :** Poste de Sécurité Microbiologique
- **pH :** potentiel Hydrogène
- **Q :** Quantité
- **RANK :** Receptor Activator of Nuclear factor kB
- **RANKL:** Receptor Activator of Nuclear Factor kB Ligand
- **scFv:** single-chain variable Fragment
- **TNF:** Tumor Necrosis Factor
- **UCRC:** Unité Centralisée de Reconstitution des Cytotoxiques
- **VCAM:** Vascular Cell Adhesion Molecule
- **VEGF :** Vascular Endothelial Growth Factor
- **VH:** Variable Heavy
- **VIH:** Virus d'Immunodéficience Humaine
- **VL:** Variable Light

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nomenclature des anticorps monoclonaux	11
Tableau 2 : Répartition des AcM selon les services utilisateurs	16
Tableau 3 : Aperçu des anticorps étudiés	17
Tableau 4 : Top dix des AcM activement commercialisés dans le monde en 2010.....	28
Tableau 5 : Consommations de l'Avastin® (oncologie médicale, année 2016).....	35
Tableau 6 : Consommations de l'Erbitux® 100mg (oncologie médicale, année 2016)	36
Tableau 7 : Consommations de l'Erbitux® 500mg (oncologie médicale, année 2016)	37
Tableau 8 : Consommations de XGEVA® (oncologie médicale, année 2016)	38
Tableau 9 : Consommations du vectibix® (oncologie médicale, année 2016)	40
Tableau 10 : Consommations de l'Herceptin® (oncologie médicale, année 2016)	41
Tableau 11 : Consommations du CANMAb® (oncologie médicale, année 2016)	42
Tableau 12 : Consommations de l'Humira® (Rhumatologie, année 2016)	44
Tableau 13 : Consommations de l'Enbrel® (Rhumatologie, année 2016)	45
Tableau 14 : Consommations de Remicade® (Rhumatologie, année 2016).....	46
Tableau 15 : Consommations de MabThera® (Rhumatologie, année 2016)	47
Tableau 16 : Consommations du Tysabri® (Neurologie, année 2016).....	48
Tableau 17 : Consommations de MabThera®(Neurologie, année 2016).....	49
Tableau 18 : Consommations de l'HUMIRA® (Dermatologie, année 2016).....	51
Tableau 19 : Consommations du Lucentis® (Ophtalmologie, année 2016)	52
Tableau 20 : Répartition des dépenses en anticorps monoclonaux par les différents services utilisateurs.....	53
Tableau 21 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de janvier	55
Tableau 22 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en mois de janvier	56
Tableau 23 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de janvier.....	57
Tableau 24 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de février.....	58
Tableau 25 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de février	59
Tableau 26 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en mois de février.....	60
Tableau 27 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de mars	61
Tableau 28 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en mois de mars.....	62
Tableau 29 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de mars	63
Tableau 30 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois d'avril.....	64
Tableau 31 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en mois d'avril	65
Tableau 32 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois d'avril	66
Tableau 33 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de mai	67
Tableau 34 : Reliquats annuels de l'Herceptin® en mois de mai	68
Tableau 35 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® 100mg en mois de mai.....	69
Tableau 36 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de juin.....	70
Tableau 37 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en mois de juin	71
Tableau 38 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de juin.....	72
Tableau 39 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de juillet.....	73
Tableau 40 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de juillet.....	74
Tableau 41 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en mois de juillet	75
Tableau 42 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois d'août	76
Tableau 43 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois d'août.....	77
Tableau 44 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en moi d'août	78
Tableau 45 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de septembre.....	79

Tableau 46 : Reliquats journaliers de l'Erbix® 500mg en mois de septembre.....	80
Tableau 47 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de septembre.....	81
Tableau 48 : Reliquats journaliers de Canmab® en mois de septembre.....	82
Tableau 49 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois d'octobre.....	83
Tableau 50 : Reliquats journaliers du Canmab® en mois d'octobre.....	84
Tableau 51 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois d'octobre.....	85
Tableau 52 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois d'octobre.....	86
Tableau 53 : Reliquats journaliers de Canmab® en mois de novembre.....	87
Tableau 54 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de novembre.....	88
Tableau 55 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de novembre.....	89
Tableau 56 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois de novembre.....	90
Tableau 57 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de décembre.....	91
Tableau 58 : Reliquats journaliers du Canmab® en mois de décembre.....	92
Tableau 59 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois de décembre.....	93
Tableau 60 : Reliquats journaliers de l'Herceptin en mois de décembre.....	94
Tableau 61 : Reliquats annuels en Acm (Belloua 2016).....	95

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Georges Köhler et César Milstein	4
Figure 2: L'évolution de la production des anticorps monoclonaux thérapeutiques	5
Figure 3: Structure de l'anticorps.....	6
Figure 4: Mécanismes d'action et effets biologiques des AcM en thérapeutique	8
Figure 5: Les différentes générations des anticorps thérapeutiques.....	9
Figure 6: Structure d'un anticorps bispécifique	10
Figure 7: Production des anticorps monoclonaux	12
Figure 8 : Mécanisme d'action des Anti TNF	18
Figure 9 : L'effet anti-angiogénique du Bévacizumab	19
Figure 10 : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux anti-EGFR (Cétuximab) sur les cellules tumorales	19
Figure 11 : Mécanisme d'action du Dénosumab	20
Figure 12 : Mécanisme d'action du Natalizumab	21
Figure 13 : Mécanisme d'action du Panitumumab	21
Figure 14 : Mécanisme d'action du Ranibizumab	22
Figure 15 : Mécanisme d'action du Rituximab.....	22
Figure 16 : Mécanisme d'action de Trastuzumab.....	23
Figure 17 : Le marché mondial des anticorps monoclonaux par indication thérapeutique	29
Figure 18 : Hotte à flux laminaire vertical.....	30
Figure 19 : Hotte en isolateur.....	31
Figure 20: Variation des consommations mensuelles de l'Avastin® (oncologie médicale, année 2016).....	35
Figure 21: Variation des consommations de l'Erbitux 100mg (oncologie médicale, année 2016).....	36
Figure 22 : Variation des consommations mensuelles de l'Erbitux 500mg (oncologie médicale, année 2016).....	37
Figure 23: Comparaison des profils de consommation des deux dosages (100mg et 500mg) du Cétuximab	38
Figure 24: Variation des consommations mensuelles de XGEVA (oncologie médicale, année 2016).....	39
Figure 25: Variation des consommations mensuelles du Vectibix (oncologie médicale, année 2016).....	40
Figure 26: Variation des consommations mensuelles de l'Herceptin (oncologie médicale, année 2016).....	41
Figure 27: Variation des consommations mensuelles de CANMAb (oncologie médicale, année 2016).....	42
Figure 28: Comparaison des profils de consommation de l'Herceptin® et du Canmab®	42
Figure 29: Répartition des dépenses en anticorps monoclonaux utilisés par le service d'oncologie médicale, année 2016.....	43
Figure 30: Variation des consommations mensuelles de l'HUMIRA® (Rhumatologie, année 2016).....	44

Figure 31: Variation des consommations mensuelles de l'Enbrel® (Rhumatologie, année 2016).....	45
Figure 32: Variation des consommations mensuelles de Remicade® (Rhumatologie, année 2016).....	46
Figure 33: Variation des consommations mensuelles de MabThera® (Rhumatologie, année 2016).....	47
Figure 34: Répartition des dépenses des anticorps monoclonaux utilisés par le service de Rhumatologie, année 2016	48
Figure 35: Variation des consommations mensuelles de Tysabri® (Neurologie, année 2016)	49
Figure 36: Variation des consommations mensuelles de MabThera® (Neurologie, année 2016).....	50
Figure 37: Répartition des dépenses en anticorps monoclonaux utilisés par le service de neurologie, année 2016.....	50
Figure 38: Variation des consommations mensuelles de l'HUMIRA® (Dermatologie, année 2016).....	51
Figure 39 : Variation des consommations mensuelles du Lucentis® (ophtalmologie, année 2016).....	52
Figure 40: Répartition des dépenses en anticorps monoclonaux par les différents services utilisateurs.....	54
Figure 41: Pourcentages des coûts rapportés aux coûts des reliquats des AcM utilisés durant l'année 2016.....	96

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : La technologie des anticorps monoclonaux	2
1. Quelques définitions	2
1.1. La biotechnologie	2
1.2. Médicament biologique	2
1.3. Médicament biosimilaire	3
2. Les thérapies ciblées	3
3. Anticorps monoclonaux : caractéristiques et spécificités	4
3.1. Historique.....	4
3.2. Définition de l'anticorps monoclonal	5
3.3. Structure des anticorps.....	6
3.4. Mode d'action et cibles des anticorps monoclonaux	6
3.4.1. Neutralisation	7
3.4.2. Ciblage	7
3.4.3. Signalisation	7
3.5. Les différentes générations des anticorps monoclonaux.....	8
3.5.1. Les anticorps murins	8
3.5.2. Les anticorps chimériques	8
3.5.3. Les anticorps humanisés	8
3.5.4. Les anticorps entièrement humains	9
3.6. Nouvelles approches d'utilisation des anticorps monoclonaux.....	9
3.6.1. Les anticorps armés.....	9
3.6.2. Les anticorps bispécifiques	10
3.6.3. Les anticorps intracellulaires « intrabodies »	10
3.6.4. Les fragments recombinants.....	10
3.7. Nomenclature internationale simplifiée des anticorps monoclonaux	10
3.8. Techniques de production des anticorps monoclonaux	11
3.8.1. Les anticorps murins	11
3.8.2. Les anticorps chimériques et humanisés	12
3.8.3. Les anticorps entièrement humains	13
3.9. Formulation.....	13
3.10. Anticorps monoclonaux : Apports et inconvénients.....	13
3.10.1. Avantages	13

3.10.2. Limites	13
Chapitre II : utilisation des anticorps monoclonaux à l'hôpital Belloua.....	15
1. Présentation de l'unité Belloua du CHU de Tizi-Ouzou.....	15
1.1. Description.....	15
1.2. Les services médicaux	15
1.3. Les services chirurgicaux (blocs opératoires)	15
1.4. Autres services	15
2. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés à l'hôpital Belloua	16
2.1. Présentation.....	16
2.2. Mécanismes d'action	18
2.2.1. Adalimumab (Humira®) et Infliximab (Remicade®).....	18
2.2.2. Bévacizumab (Avastin®).....	18
2.2.3. Cétuximab (Erbix®)	19
2.2.4. Dénosumab (XGEVA®).....	19
2.2.5. Natalizumab (Tysabri®)	20
2.2.6. Panitumumab (Vectibix®)	21
2.2.7. Ranibizumab (Lucentis®)	21
2.2.8. Rituximab (Mabthera®).....	22
2.2.9. Trastuzumab (Herceptin®).....	23
Chapitre III : La pharmacie hospitalière.....	24
1. Définition de la pharmacie hospitalière	24
2. Organisation de la pharmacie hospitalière	24
2.1. Aménagement du local	24
2.2. Rangement des médicaments	24
3. Les supports de gestion des produits pharmaceutiques	24
3.1. Supports de stockage.....	25
3.1.1. Fiche de stock	25
3.1.2. Le registre de la pharmacie ou main courante	25
3.2. Supports d'approvisionnement.....	25
3.2.1. Le bon de Commande	25
3.2.2. Le bon de livraison	25
3.2.3. Registre des entrées.....	26
3.3. Supports de dispensation.....	26
3.3.1. Ordonnancier interne	26
3.3.2. Registre des sorties	26
3.4. Outils informatiques	26

4. Rôle du pharmacien hospitalier	26
5. Notions en Pharmacoeconomie	27
5.1. Définition	27
5.2. Place du pharmacien hospitalier dans la pharmacoeconomie	27
5.3. Le marché mondial des anticorps monoclonaux thérapeutiques	28
6. L'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC).....	29
6.1. Les locaux	29
6.1.1. Le local de travail externe	29
6.1.2. Le local de stockage.....	29
6.1.3. Le SAS des matières	30
6.1.4. Le SAS des déchets.....	30
6.1.5. Le SAS du personnel	30
6.1.6. Le local de préparation.....	30
6.2. Les hottes	30
6.2.1. La hotte à flux laminaire vertical	30
6.2.2. La hotte en isolateur.....	31
Partie pratique	32
1. Matériels et méthodes.....	33
1.1. Matériels	33
1.2. Méthodes.....	33
2. Résultats et discussions.....	34
2.1. Evaluation de la consommation des anticorps monoclonaux à l'hôpital Belloua (par service et par mois).....	34
2.1.1. Service d'oncologie	34
2.1.1.1. Bévacizumab 400mg (Avastin®)	34
2.1.1.2. Cétuximab 100mg (Erbitux®).....	35
2.1.1.3. Cétuximab 500mg (Erbitux®).....	36
2.1.1.4. Dénosumab 120mg (XGEVA®)	38
2.1.1.5. Panitimumab 400mg (Vectibix®).....	39
2.1.1.6. Trastuzumab 150mg (Herceptin®)	40
2.1.1.7. Trastuzumab 150mg (CANMAb®)	41
2.1.2. Service de rhumatologie.....	44
2.1.2.1. Adalimumab 40mg (HUMIRA®).....	44
2.1.2.2. Etanercept 50mg (Enbrel®)	45
2.1.2.3. Infliximab 100mg (Remicade®).....	46
2.1.2.4. Rituximab 500mg (MabThera®)	47

2.1.3.	Service de Neurologie	48
2.1.3.1.	Natalizumab 300mg (Tysabri®).....	48
2.1.3.2.	Rituximab 500mg (MabThera®).....	49
2.1.4.	Service de dermatologie.....	51
2.1.4.1.	Adalimumab 40mg (HUMIRA®).....	51
2.1.5.	Service d'ophtalmologie	52
2.1.5.1.	Ranibizumab (Lucentis®)	52
2.1.6.	Place des dépenses en matière d'anticorps monoclonaux dans le budget total alloué à la pharmacie du CHUTO.....	53
2.2.	Evaluation des reliquats	54
2.2.1.	Les reliquats en mois de janvier	55
2.2.1.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	55
2.2.1.2.	Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg.....	56
2.2.1.3.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	57
2.2.2.	Les reliquats en mois de février.....	58
2.2.2.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	58
2.2.2.2.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	59
2.2.2.3.	Cétuximab (Erbix®) : 500mg et 100 mg.....	60
2.2.3.	Les reliquats en mois de mars.....	61
2.2.3.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	61
2.2.3.2.	Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg.....	62
2.2.3.3.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	63
2.2.4.	Les reliquats en mois d'avril	64
2.2.4.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	64
2.2.4.2.	Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg.....	65
2.2.4.3.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	66
2.2.5.	Les reliquats en mois de mai	67
2.2.5.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	67
2.2.5.2.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	68
2.2.5.3.	Cétuximab (Erbix®) 100 mg.....	69
2.2.6.	Les reliquats en mois de juin	70
2.2.6.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	70
2.2.6.2.	Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg.....	71
2.2.6.3.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	72
2.2.7.	Les reliquats en mois de juillet	73
2.2.7.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	73
2.2.7.2.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	74

2.2.7.3.	Cétuximab (Erbix®) 500mg et 100mg.....	75
2.2.8.	Les reliquats en mois d'août.....	76
2.2.8.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	76
2.2.8.2.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	77
2.2.8.3.	Cétuximab (Erbix®) 500 mg.....	78
2.2.9.	Les reliquats en mois de septembre	79
2.2.9.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	79
2.2.9.2.	Cétuximab (Erbix®) 500 mg.....	80
2.2.9.3.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	81
2.2.9.4.	Trastuzumab (Canmab®) 150 mg	82
2.2.10.	Les reliquats en mois d'octobre.....	83
2.2.10.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg	83
2.2.10.2.	Trastuzumab (Canmab®) 150 mg	84
2.2.10.3.	Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg.....	85
2.2.10.4.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	86
2.2.11.	Les reliquats en mois de novembre.....	87
2.2.11.1.	Trastuzumab (Canmab®) 150 mg	87
2.2.11.2.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	88
2.2.11.3.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg.....	89
2.2.11.4.	Cétuximab (Erbix®) 500mg et 100 mg.....	90
2.2.12.	Les reliquats en mois de décembre	91
2.2.12.1.	Bévacizumab (Avastin®) 400 mg.....	91
2.2.12.2.	Trastuzumab (Canmab®) 150 mg	92
2.2.12.3.	Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg.....	93
2.2.12.4.	Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg	94
2.2.13.	Le reliquat annuel	95
Conclusion	97

Références bibliographiques

Introduction

En l'espace d'une trentaine d'années, les biotechnologies sont devenues incontournables dans tous les domaines touchant au médicament. Utilisées initialement pour produire dans de meilleures conditions des protéines à usage thérapeutique, elles ont permis de viser des cibles moléculaires précises (thérapie ciblée). Ces biomédicaments portent beaucoup d'espoirs dans le traitement de nombreuses pathologies lourdes, pour lesquelles les thérapeutiques conventionnelles ont montré leurs limites. Les trois grands domaines dans lesquels les progrès ont été les plus spectaculaires sont ceux de l'hémo-oncologie, des transplantations d'organes ou de cellules et des maladies auto-immunes au sens large.

Le développement et la production des anticorps monoclonaux reposent sur des procédés complexes, longs, onéreux, risqués nécessitant des expertises en biotechnologie, en recherche clinique et en affaires réglementaires. Aujourd'hui, le marché des anticorps monoclonaux thérapeutiques connaît la croissance commerciale la plus forte de l'industrie tant pharmaceutique que biotechnologique.

En Algérie, les dépenses médicamenteuses pèsent lourdement dans les dépenses totales de santé passant de 21,3% en 2000 à près de 28,87% en 2008. Cet accroissement s'explique d'une part, par la dépendance quasi-totale de l'extérieur en matière de médicaments, d'autre part, par l'accélération de l'offre de soins, l'élévation du niveau de vie et la généralisation de la couverture sociale [1].

Dans le contexte actuel où la maîtrise des dépenses de santé est de plus en plus prégnante, l'évaluation médicoéconomique tient une place grandissante et est de plus en plus demandée par les différents acteurs du système de santé afin de permettre une meilleure allocation des ressources disponibles.

Notre étude sur la consommation des anticorps monoclonaux au niveau de l'unité Belloua du CHU de Tizi-Ouzou durant l'année 2016 nous permet de répondre aux questions suivantes :

- A combien s'élève la dépense financière de cette structure en matière d'anticorps monoclonaux et quel est son taux par rapport à la consommation totale du CHUTO.
- Des pertes en matière de certaines molécules dont la préparation n'est pas standardisée sont constatées. A combien s'élèvent ces pertes ? L'URCC serait-elle la solution ?

Chapitre I : La technologie des anticorps monoclonaux

Contrairement aux molécules chimiques, les médicaments biologiques sont des molécules très complexes, difficiles à caractériser, avec une variabilité importante et un procédé de fabrication complexe.

1. Quelques définitions

1.1. La biotechnologie

La biotechnologie est un ensemble d'outils puissants utilisant des organismes vivants ou une partie de ces organismes pour obtenir ou modifier des produits, améliorer des espèces végétales et animales ou développer des microorganismes destinés à des usages spécifiques.

On distingue alors :

- La Biotechnologie traditionnelle: qui consiste en l'utilisation de micro-organismes et d'enzymes sélectionnés pour produire des agents d'intérêt ainsi que l'isolation d'agents à partir de sources biologiques ;
- La Biotechnologie actuelle : est basée sur les manipulations génétiques, le décryptage du génome et la modification génétique d'organismes (OGM) [2,3].

1.2. Médicament biologique

Les médicaments biologiques ou biomédicaments sont définis par le Code de la Santé Publique en France par l'article L.5121 -1 comme " tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle".

Les principales catégories de biomédicaments sont :

- Les vaccins ;
- Les protéines thérapeutiques : hormones, cytokines, facteurs de croissance... ;
- Les anticorps monoclonaux.

1.3. Médicament biosimilaire

L'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament), qui est une agence française, définit les médicaments biosimilaires comme « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison des différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées ».

2. Les thérapies ciblées

Si le concept d'un médicament spécifique d'une cible en lien avec la pathologie est connu et utilisé depuis de nombreuses années dans de nombreux champs thérapeutiques (Exemples : hypertension artérielle, antibiothérapie...), le terme « thérapie ciblée » est plus récent, et semble être préférentiellement utilisé dans le cancer et les maladies inflammatoires chroniques, où les principes actifs antérieurs ciblaient des protéines ou des voies de signalisation ubiquitaires et peu spécifiques du processus pathologique [4].

Par définition, la thérapie ciblée représente une approche moléculaire originale apparue à la fin des années 1990 et qui « cible » très précisément l'oncogenèse en bloquant la transmission d'un signal de la division cellulaire [5].

En cancérologie, les médicaments ayant un mécanisme d'action ciblé sont de deux types :

- Les biomédicaments : anticorps monoclonaux et protéines de fusion ;
- Les petites molécules dites chimiques : inhibiteurs de la tyrosine kinase, inhibiteurs de *mammalian target of rapamycin* [mTOR] ainsi que les immuno-modulateurs [4].

Les thérapies ciblées présentent une ou plusieurs des 4 caractéristiques suivantes :

- Ils sont spécifiques d'une cible moléculaire ;
- Cette cible est une protéine qui est le plus souvent directement impliquée dans le processus pathologique ;
- Il existe souvent un biomarqueur permettant la sélection des patients pouvant bénéficier du traitement ;

- La population cible est le plus souvent beaucoup plus petite que la population atteinte de la pathologie [4].

L'immunothérapie par les anticorps monoclonaux est utilisée dans le traitement curatif de nombreuses pathologies lourdes pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas ou plus efficace. Son application à d'autres types de pathologies est largement en cours de développement notamment en neurologie, cardiologie, dermatologie...etc [6].

3. Anticorps monoclonaux : caractéristiques et spécificités

3.1. Historique

En 1906, Paul Ehrlich, médecin allemand, a été le premier à rêver d'un « boulet magique » ou d'un missile guidé capable de tuer des cellules cancéreuses (Ehrlich P, 1906). L'observation dans les années 1950 d'une régression tumorale après l'administration de sérums poolés avait encouragé les scientifiques à explorer des méthodes destinées à stimuler le système immunitaire comme outil thérapeutique pour lutter contre les cancers. Le but était de développer des anticorps spécifiques dirigés contre une cible unique et capable d'inhiber la progression tumorale, tout en épargnant les tissus sains. Avec la mise au point en 1975 de la technique des hybridomes par Georges Köhler et César Milstein, il est devenu possible de produire *in vitro* des anticorps murins de spécificité unique en quantité quasi illimitée (Köhler G, *et al.* 1975).

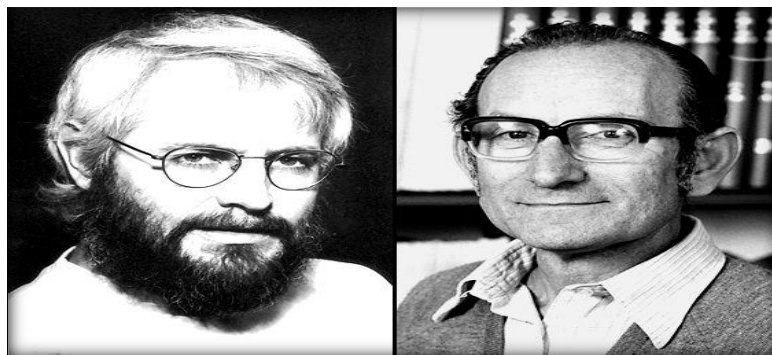


Figure 1: Georges Köhler et César Milstein

Le premier essai clinique d'un anticorps monoclonal pour le traitement d'un lymphome a été décrit en 1980 (Nadler LM, *et al.* 1980). Malheureusement, les essais cliniques effectués au cours de ces années n'ont pas démontré que les anticorps monoclonaux pouvaient être les « boulets magiques » tant espérés pour traiter les cancers. En dehors de leur efficacité clinique

limitée, ils présentaient des effets indésirables suffisamment sérieux pour limiter leur utilisation, tels que la formation d'anticorps humain anti-immunoglobuline murine ou HAMA, ou encore des obstacles limitant leur efficacité, tel qu'un faible accès de l'anticorps à la tumeur. De plus, les anticorps murins ont une demi-vie courte dans le sérum, ainsi qu'une capacité limitée pour recruter des effecteurs cellulaires ou les protéines impliquées dans la réponse immune et réaliser une cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps ou une cytotoxicité dépendante du complément. Le premier anticorps monoclonal approuvé pour une utilisation thérapeutique est OKT-3, approuvé en 1986 (muromomab, Orthoclone®), utilisé en transplantation rénale humaine [7]. Le développement de l'ingénierie génétique des anticorps a permis de transformer progressivement les anticorps murins en anticorps humains. Aujourd'hui, une grande partie des anticorps entrant en phase clinique sont complètement humains et plusieurs anticorps thérapeutiques humains sont actuellement sur le marché. Ces anticorps permettent d'éviter les réactions d'hypersensibilité observées avec les anticorps contenant encore des fragments murins [8].

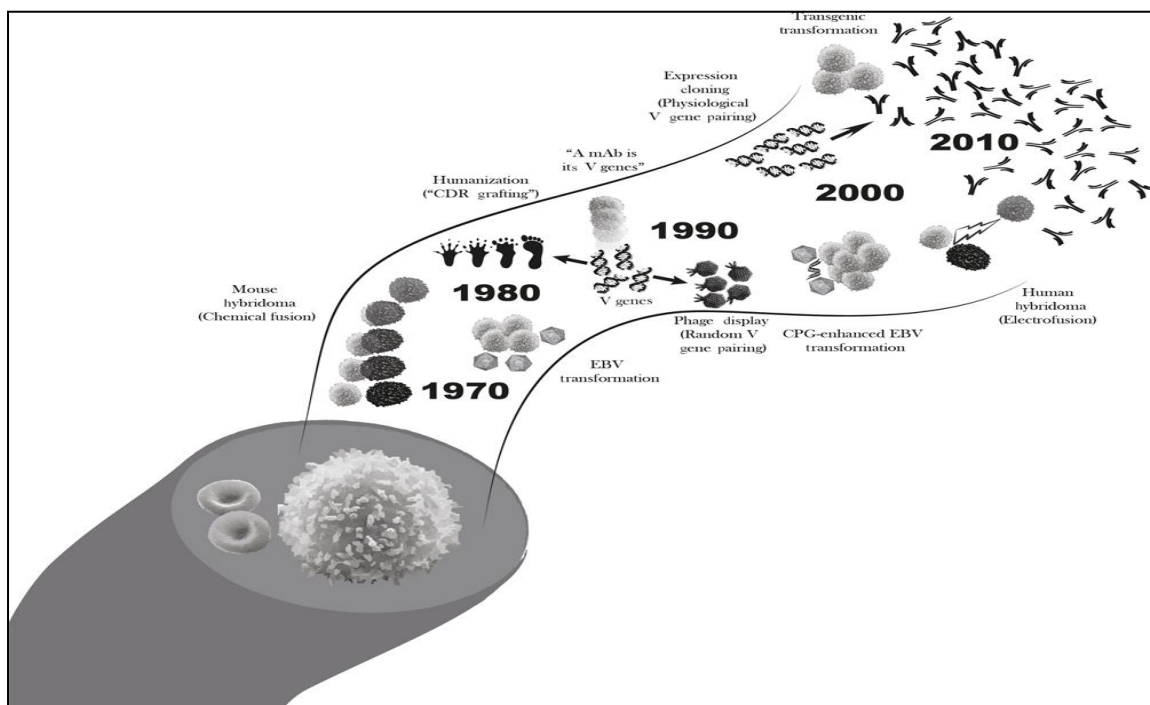


Figure 2: L'évolution de la production des anticorps monoclonaux thérapeutiques [9]

3.2. Définition de l'anticorps monoclonal

Un anticorps est une immunoglobuline (glycoprotéine) présente dans le plasma mais aussi dans les autres liquides biologiques de l'organisme et les sécrétions. Les Anticorps

monoclonaux sont une population homogène d'anticorps issus d'un seul et unique clone de cellules B (plasmocytes). Ils ont la même spécificité pour le même antigène. La pureté des anticorps monoclonaux, produits à l'échelle industrielle, leur permet une utilisation à des fins de diagnostic mais surtout thérapeutiques [10,11].

3.3. Structure des anticorps

Cinq classes d'immunoglobulines sont observées chez l'homme : A, M, E, D et G. L'IgG sert de référence structurale avec deux chaînes lourdes et deux chaînes légères respectivement identiques. Chaque chaîne est organisée en domaines d'une centaine d'acides aminés, deux pour les chaînes légères (VL et CL) et quatre pour les chaînes lourdes (VH, CH1, CH2, et CH3) [12].

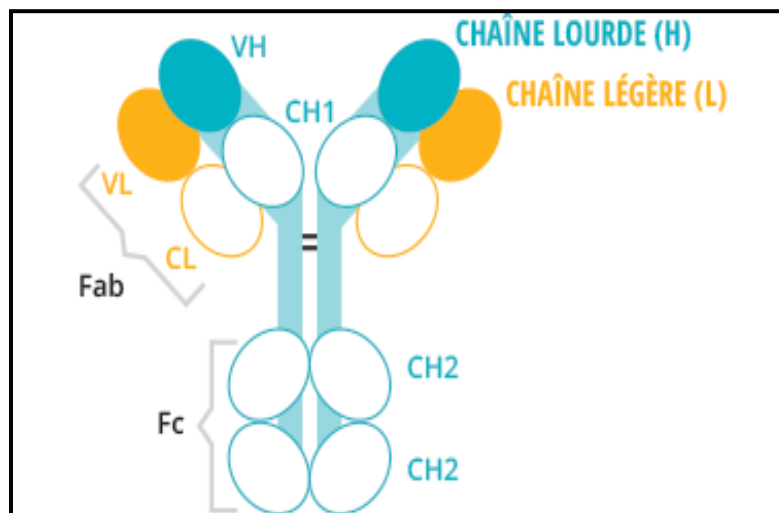


Figure 3: Structure de l'anticorps [13]

Chaque domaine variable possède trois boucles hypervariables appelées Complementary Determining Regions (CDR) qui se caractérisent par une extrême variabilité en acides aminés. Les CDRs constituent le site de spécificité antigénique. Les domaines CL, CH1, CH2 et CH3 sont appelés domaines constants. Chaque domaine comporte un pont disulfure (intra brin). La chaîne légère est liée à la chaîne lourde par un pont disulfure localisé aux extrémités C-terminales des domaines CL et CH1. Les chaînes lourdes sont liées entre elles par des ponts disulfures localisés au niveau de leur région charnière (H) [13].

3.4. Mode d'action et cibles des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux peuvent fonctionner selon plusieurs modes d'action : en bloquant l'action de molécules ou de récepteurs spécifiques (neutralisation), en ciblant des cellules spécifiques ou en fonctionnant comme des molécules de signalisation [14].

3.4.1. Neutralisation

La liaison d'un anticorps neutralisant à l'antigène soluble ou à son récepteur a pour effet de bloquer l'activité biologique de ce dernier sur sa cible ainsi que la voie de signalisation normalement induite [15].

L'antigène peut être dans ce cas [16] :

- Des cytokines comme le TNF (Tumor Necrosis Factor) ;
- Des interleukines (IL-12/IL-23, IL-1, IL-6) ;
- Un composant du complément (C5) ;
- Des facteurs de croissance : VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et EGFR (Epidermal Growth Factor) ;
- Toxines, virus...etc.

3.4.2. Ciblage

L'anticorps se lie à la cible membranaire induisant ainsi la mort cellulaire par apoptose [16].

En effet, deux mécanismes principaux rentrent en jeu :

- La cytotoxicité induite par le complément (CDC) : l'activation du complément entraîne la destruction de la cible à la fois par l'opsonisation et par la constitution d'un complexe d'attaque membranaire (CAM) [15,16] ;
- Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : les anticorps fixés spécifiquement sur une structure antigénique, sont reconnus par différentes cellules effectrices (macrophages, cellules NK...). Cette reconnaissance déclenche l'activité cytotoxique de ces cellules sur la cible antigénique [15].

3.4.3. Signalisation

L'anticorps, par sa plurivalence antigénique, permet de déclencher le phénomène appelé «Agrégation» en regroupant une multitude de marqueurs antigéniques reconnus au niveau de la membrane cellulaire cible. Ce regroupement peut alors induire l'activation des voies de signalisation de l'apoptose aboutissant à la mort de la cellule [15].

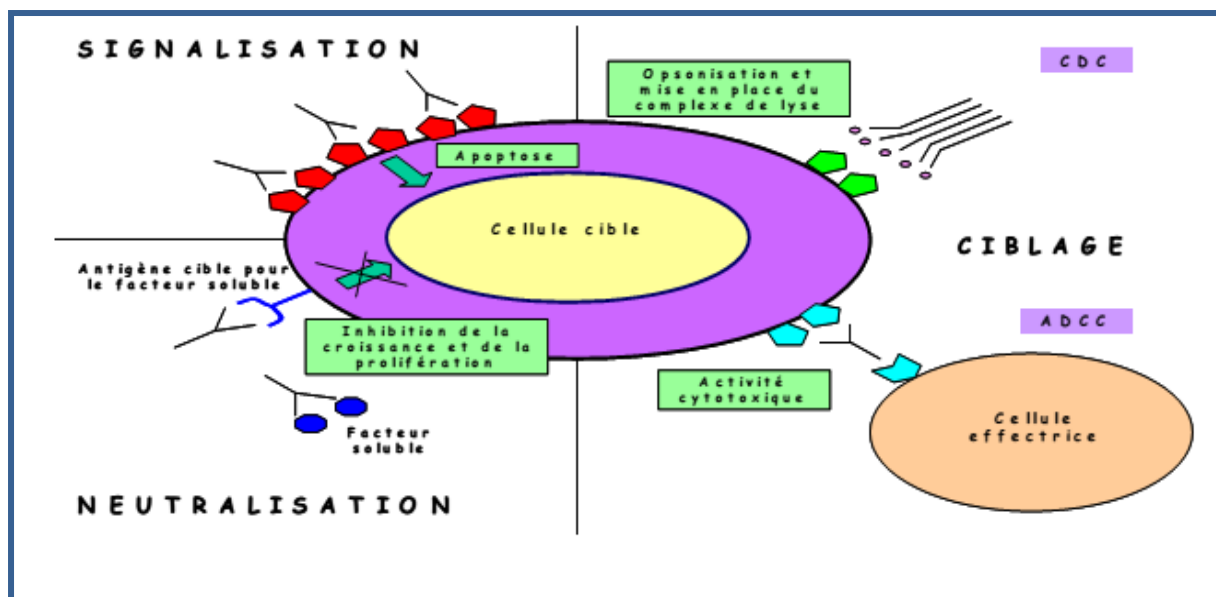


Figure 4: Mécanismes d'action et effets biologiques des AcM en thérapeutique [15]

3.5. Les différentes générations des anticorps monoclonaux

3.5.1. Les anticorps murins

Grâce à la technologie de l'hybridome exploitée par Köhler et Milstein, la production des anticorps murins est devenue possible. L'Orthoclone OKT-3® ou Muromomab (anti CD3) a été le premier anticorps murin mis sur le marché en 1986 [4]. Les anticorps thérapeutiques murins sont de moins en moins utilisés à cause de leurs effets secondaires. En effet, leur forte immunogénicité induit la production des anticorps anti-souris ou HAMA qui, eux, neutralisent l'anticorps utilisé [17,18].

3.5.2. Les anticorps chimériques

Les anticorps murins ont été modifiés afin de réduire leur immunogénicité. Les anticorps chimériques se composent de régions variables d'origine murine et de régions constantes d'origine humaine [19].

3.5.3. Les anticorps humanisés

Les anticorps « humanisés » possèdent encore moins de séquences d'origine murine que les anticorps chimériques. Ils sont construits en greffant les régions hypervariables (CDR) murines sur un squelette d'anticorps humain [20].

Une autre approche d'humanisation, appelée «resurfacing», consiste à changer certains acides aminés au niveau du domaine variable murin pour lui donner un profil plus « humain » (Roguska, et al. 1994).

3.5.4. Les anticorps entièrement humains

La biologie moléculaire et le génie génétique ont permis de développer des anticorps monoclonaux humains biocompatibles. Les anticorps totalement humains sont constitués exclusivement de séquences d'origine humaine. Ces anticorps sont dits invisibles ou « transparents » pour le système immunitaire des patients et évitent les réactions immunitaires observées dans le cas des anticorps murins, chimériques et humanisés [17,18].

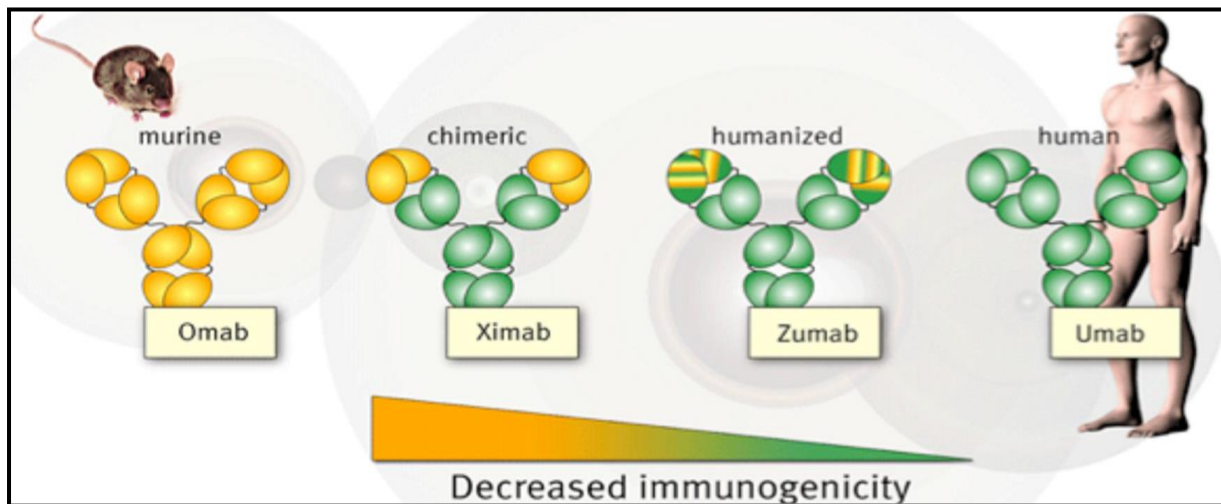


Figure 5: Les différentes générations des anticorps thérapeutiques [16]

3.6. Nouvelles approches d'utilisation des anticorps monoclonaux

3.6.1. Les anticorps armés

Il s'agit de conjuguer les anticorps monoclonaux avec un isotope radioactif, une toxine, un médicament ou une enzyme. Le principe de cette approche consiste en l'utilisation des anticorps monoclonaux comme des vecteurs permettant une délivrance ciblée de ces molécules directement sur leurs sites d'action [21].

3.6.2. Les anticorps bispécifiques

Un anticorps naturel possède deux régions variables de même spécificité. On peut construire, par voie chimique ou par génie génétique, un anticorps possédant une partie variable de spécificité A et une autre de spécificité B [22].

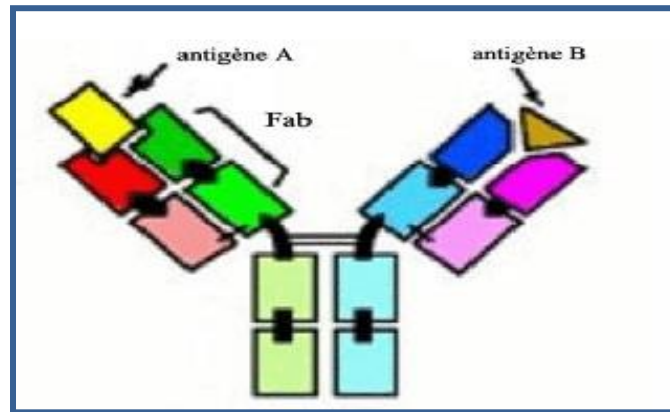


Figure 6: Structure d'un anticorps bispécifique [22]

3.6.3. Les anticorps intracellulaires « intrabodies »

Récemment, des gènes codant des anticorps intracellulaires ont été conçus par génie génétique. Le premier exemple de cette approche a consisté à créer l'anticorps F 105 qui se lie à gp 120, une protéine d'enveloppe essentielle pour le VIH [23].

3.6.4. Les fragments recombinants

Cela consiste à utiliser des fragments d'anticorps, en particulier les fragments Fab et scFv produits par la technique du « phage-display » [24].

3.7. Nomenclature internationale simplifiée des anticorps monoclonaux

Tous les Ac monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe «mab» pour «monoclonal antibody». Au vu de l'évolution spectaculaire des deux dernières décennies, il s'est avéré indispensable de créer une nomenclature avec l'adoption, dans les DCI, de suffixes spécifiques permettant de reconnaître immédiatement l'origine/source de l'Acm [25].

Tableau 1: Nomenclature des anticorps monoclonaux [25,26]

Préfixe	Cible	Source	Suffixe		
Variable	-tu-	Tumeur	-a-	Rat	-mab-
	-li-	Système immunitaire	-e-	Hamster	
	-ci-	S. cardiovasculaire	-i-	Primate	
	-ki-	Interleukine	-o-	Souris	
	-vi-	Virus	-u-	Humain	
	-antibi-	Angiogenèse	-xi-	Chimérique	
	-nos-	Os	-zu-	Humanisé	
			-xizu-	Hybride	
				Chimérique/humanisé	
			-axo-	Hybride rat/souris	

Nomenclature finale : **Préfixe** -**cible**-**origine**-**mab**.

Exemple : **Rituximab** **tu** : Tumeur / **xi** : Chimérique / **mab** : Monoclonal antibody.

3.8. Techniques de production des anticorps monoclonaux

3.8.1. Les anticorps murins [27,28]

Les anticorps monoclonaux murins ont été produits par la technique des hybridomes mise au point par Köhler et Milstein en 1975. Cette technique consiste à former des hybrides entre les lymphocytes B de souris immunisées avec un antigène donné et des cellules de myélome murin.

Cette technique comporte cinq étapes :

- L'obtention de lymphocytes sensibilisés ;
- La fusion des lymphocytes B sensibilisés avec des cellules de myélome lymphoïde. Cette fusion peut être réalisée par des procédés physiques (Electrofusion cellulaire) ou chimiques (le polyéthylène glycol) ;
- La sélection des cellules hybrides (met à profit le déficit enzymatique des cellules de myélome en hypoxanthine guanosine phosphoribosyl transférase ou HGPRT) ;
- Le clonage des hybridomes sécréteurs (clonage sur gel d'agarose, clonage par dilution limite ou cytométrie de flux) ;
- Le screening des cellules productrices d'anticorps (par la radioimmunologie, la révélation immunologique, l'hémagglutination ou l'immunofluorescence indirecte).

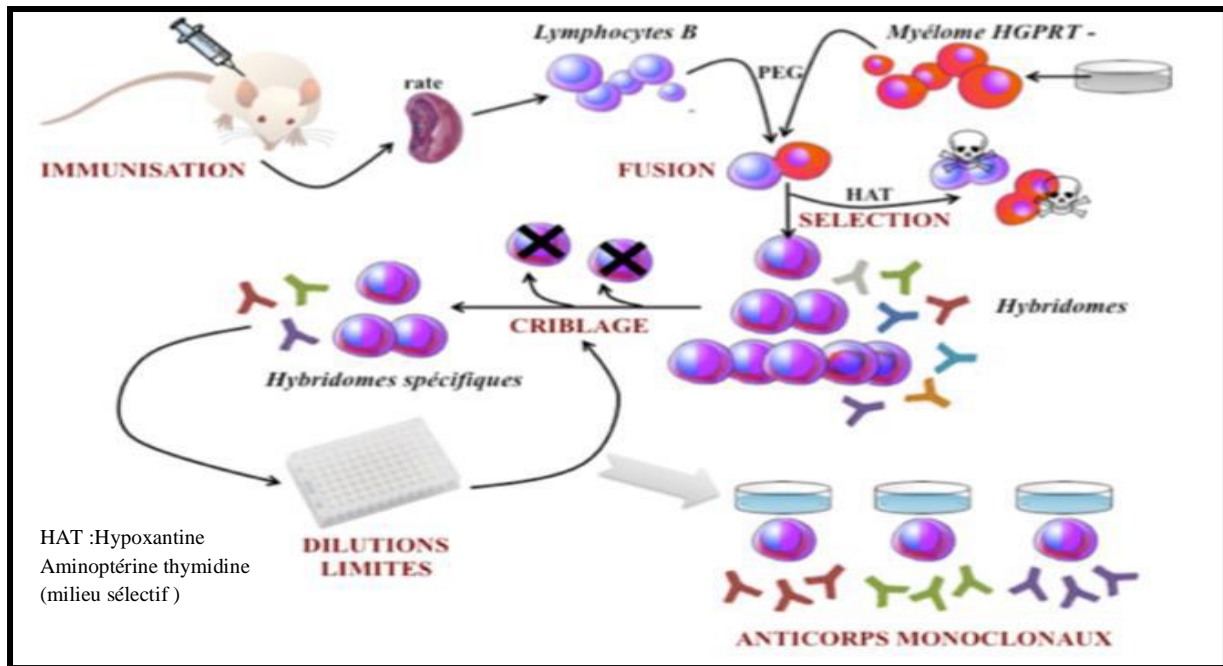


Figure 7: Production des anticorps monoclonaux [16]

La production de masse des anticorps monoclonaux repose sur la culture des hybridomes, ainsi deux procédés sont utilisés [28] :

- Procédé de l'ascite : production in vivo, c'est la technique de base qui consiste à transplanter l'hybridome dans le péritoine d'une souris de manière à obtenir une ascite, les anticorps sont ensuite extraits et purifiés ;
- Procédé par culture cellulaire : production in vitro, réalisé par la mise en culture des hybridomes dans des incubateurs (cytocalteurs).

3.8.2. Les anticorps chimériques et humanisés

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de cloner les gènes codant pour les immunoglobulines. La production des anticorps chimériques consiste à cloner les ADNc codant pour les régions variables de la chaîne lourde et de la chaîne légère des anticorps afin de générer une construction avec des séquences codant pour les régions constantes des mêmes chaînes mais de nature humaine. A l'aide de la même technologie de l'ADN recombinant, les anticorps humanisés sont obtenus en greffant les régions murines spécifiques de l'antigène (CDR) sur les régions charpentes d'immunoglobuline humaine [13]. (Voire la figure 8)

3.8.3. Les anticorps entièrement humains

Plusieurs méthodologies ont été mises au point pour générer les anticorps totalement humains :

- Une approche cellulaire mettant directement en jeu des lymphocytes B humains ;
- Une approche combinatoire impliquant la création de banques de fragments variables d'anticorps (phage display, ribosome display) ;
- Une approche génétique avec des souris transgéniques possédant les gènes codant pour les immunoglobulines humaines (voir la figure ci-après).

3.9. Formulation

Lorsque la protéine est en mesure de le supporter, elle est lyophilisée pour une meilleure conservation. Sinon, elle est directement formulée sous forme injectable (flacon, ampoule ou seringue) par ajout de sels pour ajuster le pH et de conservateurs.

Les protéines formulées demeurent fragiles avec une durée de validité courte et doivent être conservées à basse température [29].

3.10. Anticorps monoclonaux : Apports et inconvénients**3.10.1. Avantages**

Les anticorps monoclonaux sont caractérisés par leur spécificité vis-à-vis de leurs cibles, une longue demi-vie et une bonne tolérance générale chez l'homme. Ce qui leur confère un rapport bénéfice/risque élevé [30].

Les anticorps monoclonaux recombinants, utilisés en thérapeutique depuis seulement une dizaine d'années, ont révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies telles que le cancer, les maladies inflammatoires (notamment en rhumatologie, en gastro-entérologie et en dermatologie) et le rejet de greffe [31].

3.10.2. Limites

Bien que son antigène-cible soit parfaitement défini, la connaissance du mécanisme d'action d'un anticorps monoclonal chez l'homme reste souvent imparfaite. Les modèles animaux n'apportent que peu d'informations en raison des différences inter espèces des partenaires de l'anticorps monoclonal qui sont l'antigène-cible et les effecteurs immunitaires [32].

Comme l'Ac monoclonal est dirigé spécifiquement contre un seul épitope, il suffit que celui-ci subisse une modification mineure (dénaturation, polymorphisme génétique...) pour que sa capacité de liaison avec l'antigène soit perdue [33].

Les procédés de fabrication sont très onéreux (milieux de cultures, étapes de purification et de validation ...etc). Cela représente environ 200 millions d'euros d'investissement pour environ 200 Kg d'anticorps par an [34].

La mise en forme pharmaceutique requiert, pour sa part, des compétences en galénique. Sachant qu'il reste difficile de maintenir en solution de fortes concentrations de protéines sans risque d'agrégat. Même formulées, les protéines restent fragiles. Elles n'ont d'ailleurs qu'une courte période de péremption et doivent être conservées à basse température. Le respect de la chaîne de froid jusqu'à leur administration au patient, et les problématiques de reconstitution du produit, en général en milieu hospitalier, sont d'autres sources de problèmes [29].

Chapitre II : utilisation des anticorps monoclonaux à l'hôpital Belloua**1. Présentation de l'unité Belloua du CHU de Tizi-Ouzou****1.1. Description**

L'unité BELLOUA « Ex SANATORIUM » est une structure située à quatre kilomètres de l'unité mère NEDIR Mohamed du CHU de Tizi-Ouzou, au village REDJAOUNA d'une superficie de 62500 m². Elle se constitue de quatre bâtiments R+3 reliés par de grands couloirs, d'une capacité de 400 lits, englobant 12 spécialités et 465 employés environ [35].

1.2. Les services médicaux

- Pneumo-phtisiologie ;
- Médecine physique et rééducation fonctionnelle ;
- Endocrino-diabétologie ;
- Dermatologie ;
- Rhumatologie ;
- Neurologie ;
- Oncologie médicale ;
- Gynécologie ;
- Oto-Rhino-Laryngologie ;
- Ophtalmologie ;
- Anesthésie et réanimation ;
- Stomatologie.

1.3. Les services chirurgicaux (blocs opératoires)

- Bloc gynécologie ;
- Bloc chirurgie thoracique et vasculaire ;
- Bloc oto-rhino-laryngologie ;
- Bloc ophtalmologie.

1.4. Autres services

- Laboratoires (biochimie, hématologie, parasitologie et microbiologie) ;
- Laboratoire de neurophysiologie ;
- Pharmacie ;
- Services administratifs, économiques et techniques.

2. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés à l'hôpital Belloua

Il existe de nombreux anticorps monoclonaux sur le marché, nous nous sommes limitées à ceux utilisés au sein de cet établissement. Actuellement, l'unité Belloua dispose de onze molécules consommées par cinq services.

Tableau 2 : Répartition des Acm selon les services utilisateurs

Service	Acm utilisé
Oncologie	Trastuzumab-Bévacizumab-Cétuximab-Panitumumab-Dénosumab
Rhumatologie	Adalimumab-Rituximab-Infliximab-Etanercept
Neurologie	Natalizumab-Rituximab
Ophtalmologie	Ranibizumab
Dermatologie	Adalimumab

2.1. Présentation

Les anticorps monoclonaux occupent une place considérable dans l'arsenal thérapeutique hospitalier. Grâce à leur mécanisme d'action ciblé, ils ont prouvé leur efficacité dans plusieurs indications notamment en oncologie et en rhumatologie. Quoique, comme tout autre médicament, ils ne sont pas exempts d'effets indésirables.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des Acm utilisés à l'hôpital Belloua (nature, cible, indications et effets secondaires).

Tableau 3 : Aperçu des anticorps étudiés [36-39]

Anticorps	Type	Cible	Principales utilisations à l'hôpital Belloua	Effets indésirables fréquents
Adalimumab (HUMIRA)	Ac humain IgG1k	TNF	-Polyarthrite rhumatoïde -Psoriasis de l'adulte -Spondylarthrite ankylosante -Rhumatisme psoriasique -arthrite juvénile idiopathique	-Infections et cancers (affection des défenses de l'organisme) -Leucopénie
Bévacizumab (Avastin)	Ac humanisé IgG1	VEGF	-Cancers: sein, poumon, colorectal, rein, ovaire	-HTA -Thrombopénie -Neutropénie -Leucopénie
Cétuximab (Erbix)	chimérique IgG1k	EGFR	-Cancer colorectal -cancer épidermoïde de la tête et du cou	-Rash cutané -Mucites -Diarrhées
Dénosumab (XGEVA)	humain IgG2a	RANK-L	-Prévention des complications osseuses chez de sujets adultes présentant des métastases osseuses.	-Infections urinaires -Douleurs des membres
Infliximab (Remicade)	chimérique IgG1	TNF	-Polyarthrite rhumatoïde -Spondylarthrite ankylosante	-Infections et cancers (affection des défenses de l'organisme)
Natalizumab (TYSABRI)	humanisé IgG4	$\alpha 4\beta 1$	-Sclérose en plaques -Polyarthrite rhumatoïde	-Infections urinaires -Urticaire -Céphalées
Panitumumab (Vectibix)	humain IgG2k	EGFR ERBB-1	-Cancer colorectal métastatique	-Rash cutané -Mucites -Diarrhée
Ranibizumab (Lucentis)	Fragment Fab issu d'un Ac humanisé	VEGF	-Dégénérescence maculaire liée à l'âge	-Céphalées -Rhino-pharyngite
Rituximab (Mabthera)	chimérique IgG1k	CD20	-Polyarthrite rhumatoïde	Œdèmes périphériques -Infections
Trastuzumab (Herceptin, CANMAb)	Humanisé IgG1K	HER2	-Cancer du sein métastatique avec surexpression du HER2 -Cancer de l'estomac ou la jonction gastro-œsophagienne	-Toxicité cardiaque

Remarque : Etanercept (Enbrel) s'agit d'une protéine de fusion constituée du récepteur soluble du TNF α et de la partie Fc d'une IgG1 [40].

2.2. Mécanismes d'action

2.2.1. Adalimumab (Humira®) et Infliximab (Remicade®)

L'Infliximab ou l'Adalimumab empêche l'activité TNF- α en se fixant à ses formes transmembranaires et solubles et en empêchant TNF- α de se fixer à son récepteur. Les activités biologiques de TNF- α comprennent l'induction des cytokines concernées dans l'inflammation telle que l'interleukine 1 (IL-1) et l'IL-6 ; promotion de transfert des leucocytes; induction d'activité d'éosinophile et de neutrophile et stimulation des réactifs de phase aiguë et des enzymes dégradant les tissus [41].

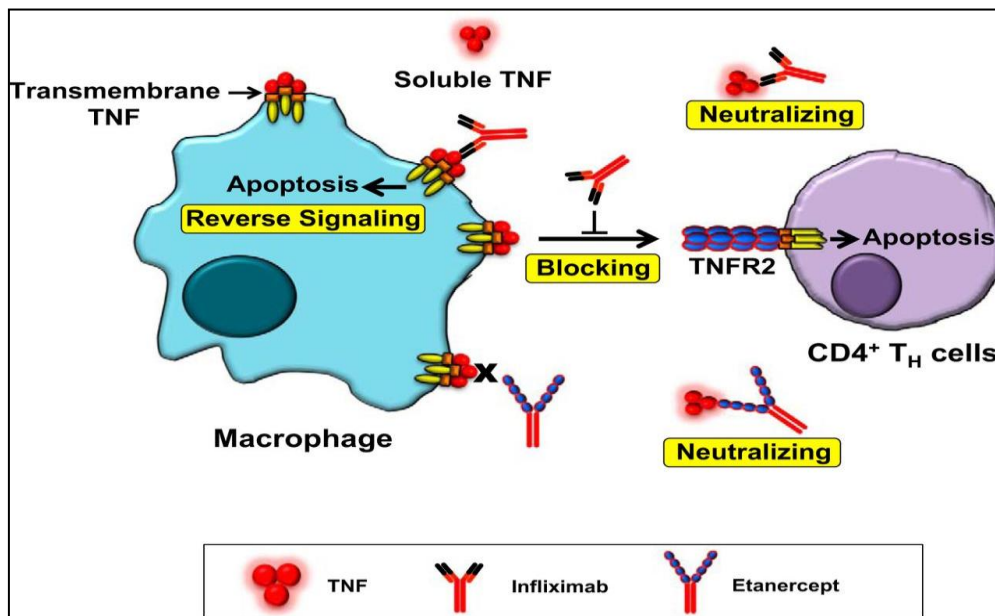


Figure 8 : Mécanisme d'action des Anti TNF α [42]

Remarque : l'Etanercept est aussi un anti TNF α ayant la même activité biologique que celle de l'Adalimumab et l'Infliximab [40].

2.2.2. Bévacicumab (Avastin®)

Le Bévacicumab se lie au VEGF empêchant ainsi l'interaction avec ses récepteurs présents à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale [28, 43].

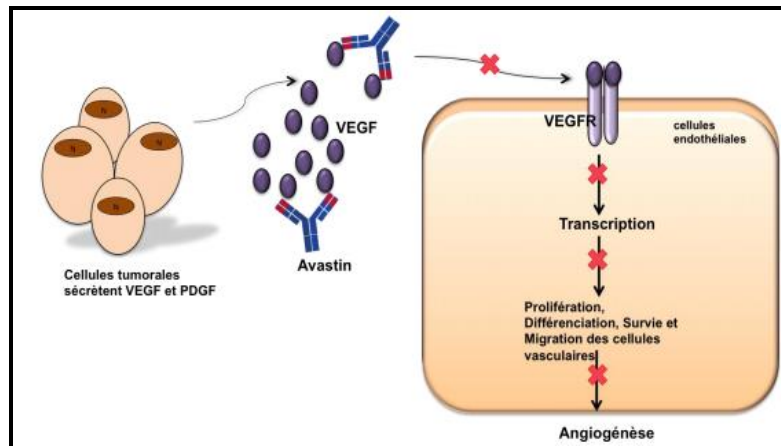


Figure 9 : L'effet anti-angiogénique du Bévacizumab [39]

2.2.3. Cétuximab (Erbitux®)

Le Cétuximab se lie à l'EGFR et bloque sa liaison aux ligands endogènes aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur. De plus, il induit son internalisation. Le Cétuximab recrute également les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (ADCC) [43].

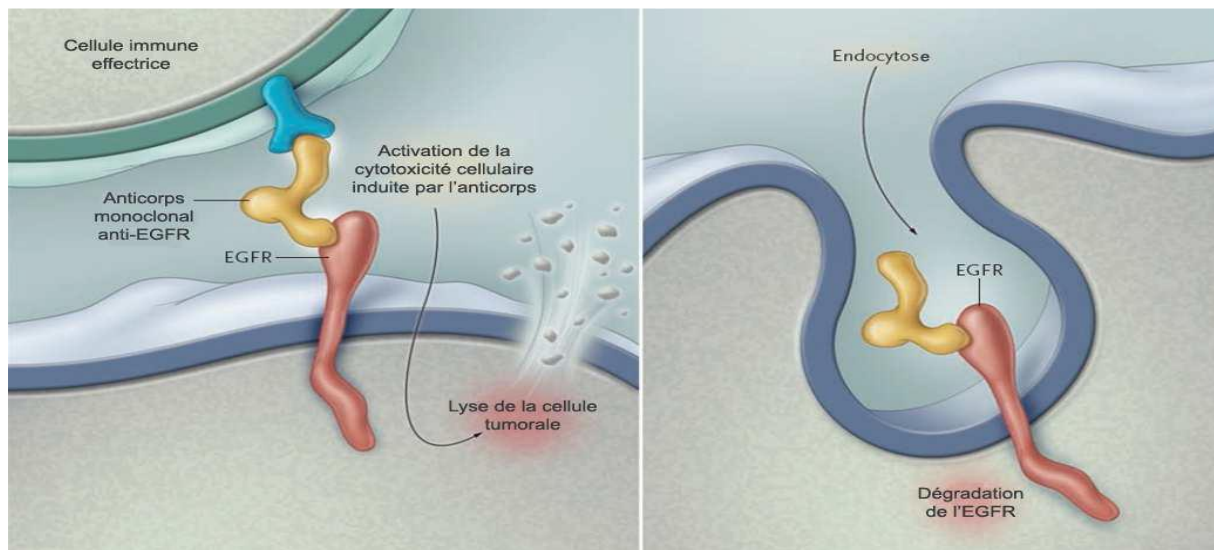


Figure 10 : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux anti-EGFR (Cétuximab) sur les cellules tumorales [44]

2.2.4. Dénosumab (XGEVA®)

Le Dénosumab se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire [43].

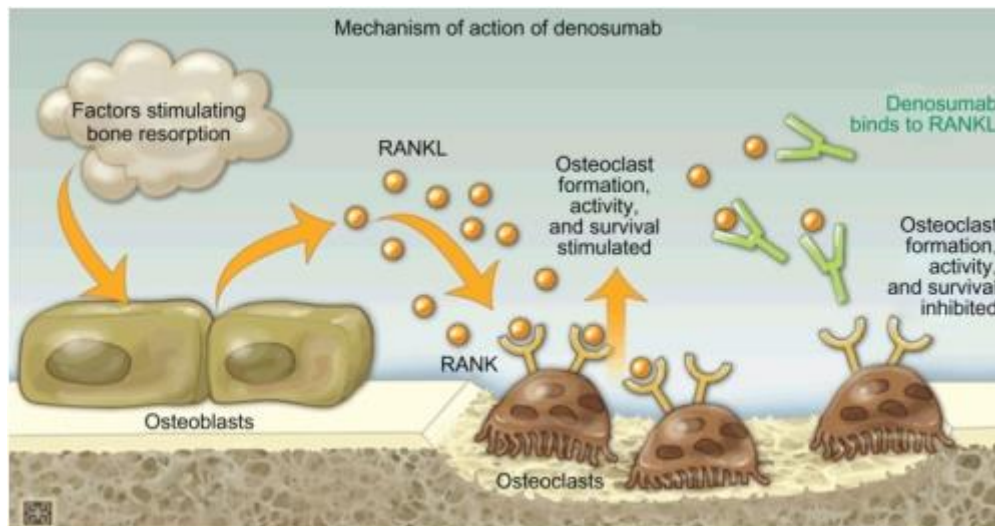


Figure 11 : Mécanisme d'action du Dénozumab [45]

2.2.5. Natalizumab (Tysabri®)

Le Natalizumab se place le long de la barrière hémato-encéphalique sur les molécules d'adhésion et plus particulièrement à la sous unité $\alpha 4$ des intégrines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles bloquant l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ et son récepteur endothélial VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Il empêche alors la fixation du lymphocyte. Il bloque de ce fait la migration des cellules immunocompétentes susceptibles de déclencher une attaque immunologique. Un autre mécanisme d'action du Natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous unité $\alpha 4$ avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Par conséquent, le Natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur des cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires nerveux central [46,47].

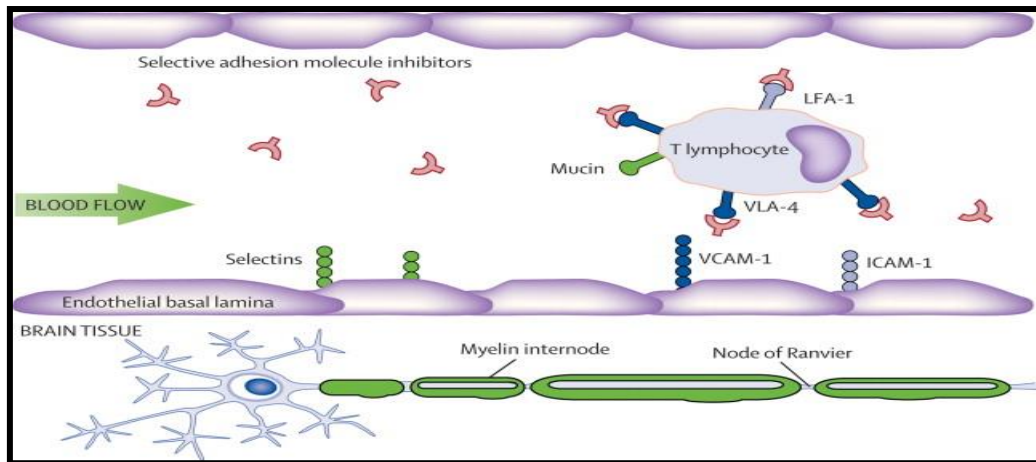


Figure 12 : Mécanisme d'action du Natalizumab [48]

2.2.6. Panitumumab (Vectibix®)

Le Panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR. La fixation du Panitumumab à l'EGFR a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine 8 et du facteur de croissance endothélial vasculaire [49].

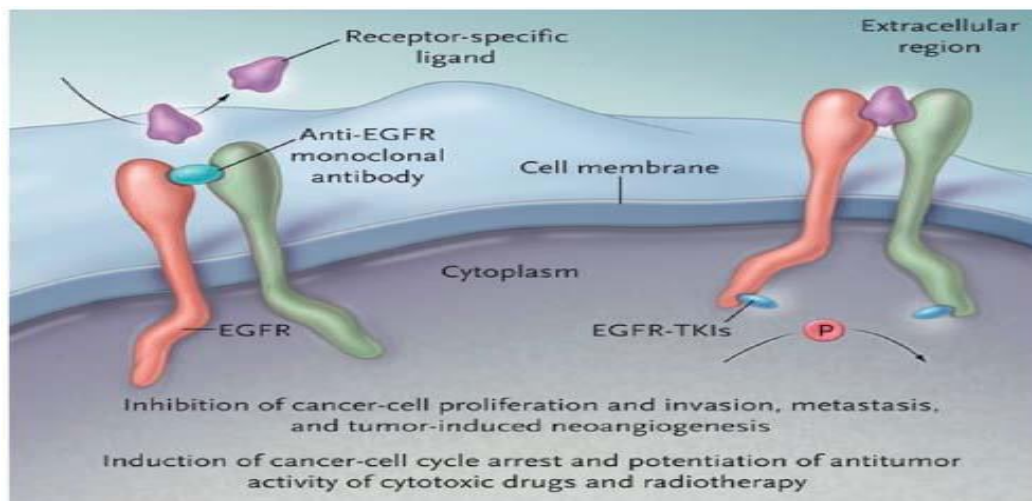


Figure 13 : Mécanisme d'action du Panitumumab [50]

2.2.7. Ranibizumab (Lucentis®)

Le Ranibizumab se lie aux isoformes du VEGF-A, empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité

vasculaire, ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de la myopie forte ou à la baisse de vision due à un œdème maculaire [43].

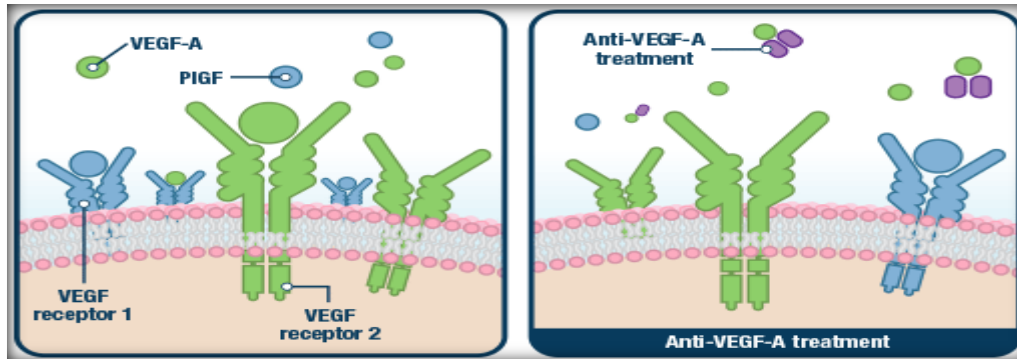


Figure 14 : Mécanisme d'action du Ranibizumab [51]

2.2.8. Rituximab (Mabthera®)

Le fragment Fab du Rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B, et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Il a aussi été démontré que le Rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, induit une mort cellulaire par apoptose [43].

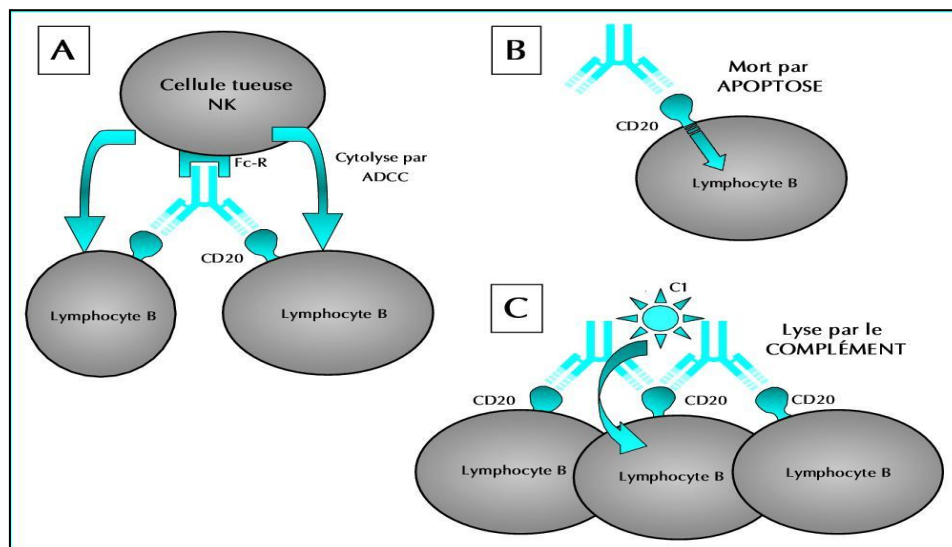


Figure 15 : Mécanisme d'action du Rituximab [52]

2.2.9. Trastuzumab (Herceptin®)

Le Trastuzumab se lie à la région extracellulaire de la protéine liée à la membrane (HER2). Par conséquent, une internalisation et une destruction du récepteur, un blocage de la dimérisation à d'autres récepteurs et une stimulation de la formation de tétramères. Ce tétramère n'a aucune activité kinase et a donc perdu la capacité de transmettre à l'ADN des cellules tumorales le message de proliférer [53].

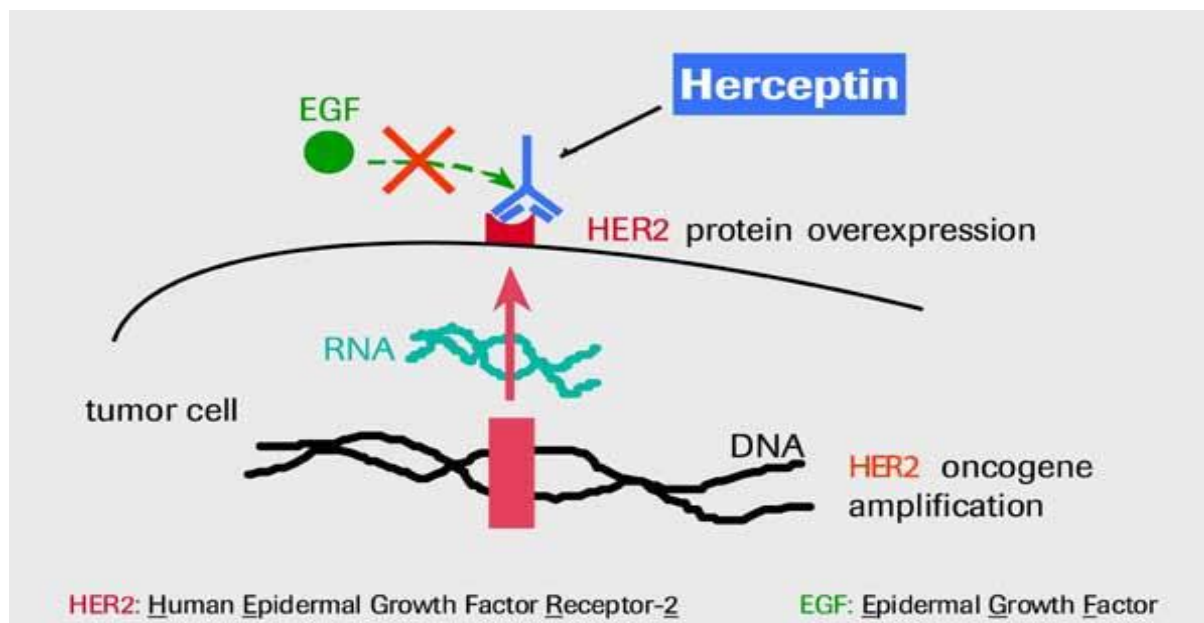


Figure 16 : Mécanisme d'action de Trastuzumab [53]

Chapitre III : La pharmacie hospitalière

1. Définition de la pharmacie hospitalière

La Pharmacie dans l'hôpital ou dans la structure de soins est un service de soutien aux activités thérapeutiques et de prévention. Elle a pour missions d'assurer l'ensemble de la gestion des produits pharmaceutiques au sein de l'établissement : sélection, approvisionnement, préparation, stockage, distribution et dispensation [54].

2. Organisation de la pharmacie hospitalière [55- 57]

2.1. Aménagement du local

La pharmacie doit comporter deux zones :

- Une zone de réception des colis et du stockage du «stock de réserve»: accessible pour les véhicules ;
- Une zone où sera rangé le «stock courant» et où seront dispensés les médicaments aux patients.

Les locaux doivent être suffisamment grands, permettant la réception, le stockage, la détention, la préparation et la dispensation des médicaments. Ils doivent être conçus avec des installations électriques, système d'aération, matériaux pour une bonne isolation de la chaleur, portes sécurisées et extincteurs. Des locaux administratifs sont indispensables (bureau du pharmacien, secrétariat, informatique, bibliothèque), ainsi que des vestiaires et sanitaires pour le personnel.

2.2. Rangement des médicaments

Les médicaments sont rangés dans des étagères, armoires ou chambres froides par classes thérapeutiques, formes galéniques, DCI... en tenant compte de la date de péremption. Les anticorps monoclonaux doivent être rangés dans la chambre froide.

3. Les supports de gestion des produits pharmaceutiques [55-57]

Ils comportent des informations qui permettent de suivre les mouvements d'entrée et de sortie des produits pharmaceutiques.

3.1. Supports de stockage**3.1.1. Fiche de stock**

Elle représente l'élément de base de la gestion des médicaments dans une pharmacie hospitalière, chaque produit en stock doit avoir une fiche de stock conservée sur l'étagère à ses côtés, où sont mentionnées : la date, entrées ou sorties, stock restant, date de péremption et observations.

3.1.2. Le registre de la pharmacie ou main courante

La tenue de ce registre est d'une importance capitale; il est destiné au suivi et au contrôle de tous les mouvements quantitatifs des entrées et sorties, ainsi que la situation des stocks physiques qui doivent être tenus à jour.

Le prix unitaire des produits doit être porté à côté de la DCI afin de permettre la détermination de la valeur des stocks. Un état valorisé des entrées et sorties ainsi que des stocks doit être élaboré mensuellement. L'utilisation de l'outil informatique doit permettre de tirer à tout moment l'état du stock physique et valorisé [58].

3.2. Supports d'approvisionnement**3.2.1. Le bon de Commande**

Les bons de commande pré-imprimés facilitent la rédaction des commandes et évitent ainsi les erreurs de transcription. Il doit être rempli en deux exemplaires. Un exemplaire sera gardé par le gérant du dépôt pour archivage et l'autre partira auprès du fournisseur. Sur le bon de commande figure : le nom de la formation sanitaire, la date, le nom du produit selon sa DCI, sa forme et son dosage.

3.2.2. Le bon de livraison

C'est une copie de la liste des produits livrés. Il est rempli par le fournisseur et il doit être accompagné de la facture. Il est rempli en double exemplaire : un qui reste au fournisseur et le deuxième qui est destiné à la structure cliente. Il comprend le nom du fournisseur, la date de livraison, le nom du destinataire ou structure cliente, le nom du produit, la forme et le dosage et la quantité livrée.

3.2.3. Registre des entrées

Il renferme les informations concernant la livraison des produits pharmaceutiques.

3.3. Supports de dispensation**3.3.1. Ordonnancier interne**

La prescription est faite sur un support papier dont l'original est conservé dans le dossier du patient et une copie est remise à la pharmacie à usage intérieur, sur laquelle doivent être mentionnés :

- La date de prescription ;
- Identification du prescripteur ;
- Identification du service ;
- Identification du patient : nom, prénom, âge ;
- Diagnostic (ou indications) ;
- Identification du médicament : DCI, dosage, posologie, voie d'administration, mode d'emploi et durée du traitement.

3.3.2. Registre des sorties

Le registre des sorties renferme toutes les informations relatives aux produits sortis du stock. Il est retrouvé au niveau du magasin de stockage et aux différents points de dispensation.

3.4. Outils informatiques

Epipharm : c'est un logiciel de gestion des produits pharmaceutiques, conçu et réalisé par le ministère de la santé et de la population et doit être effectif dans tous les établissements publics de santé [59]. Il permet de suivre les mouvements entrée/sortie, inventaire, statistiques... etc.

4. Rôle du pharmacien hospitalier

Son rôle consiste en l'organisation et la gestion de la pharmacie qui visent plusieurs objectifs [60] :

- Assurer la disponibilité permanente des produits pharmaceutiques, la sécurité de leur utilisation et leur qualité ;
- Organiser le fonctionnement du service en tenant compte du contexte de l'hôpital, de la réglementation et des ressources allouées ;

- Contribuer à l'usage rationnel des produits pharmaceutiques par son action au niveau du comité du médicament dont il assure la présidence ;
- Evaluer l'activité pharmaceutique de l'hôpital en informant le personnel médical, paramédical et administratif (cohérence et coût des traitements) ;
- Assurer des inspections périodiques au niveau des pharmacies de service et des armoires à pharmacies des unités de soins.

Le pharmacien hospitalier est en outre chargé, en fonction des moyens qui lui sont accordés, de certaines activités qui relèvent de sa compétence :

- La fabrication des solutions antiseptiques ;
- La fabrication des préparations officinales et magistrales ;
- Le contrôle des matières premières ;
- L'hygiène hospitalière et la lutte contre les infections nosocomiales ;
- Conseil et éducation thérapeutique du patient (surtout pour l'ambulateur).

Ces activités doivent répondre aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication fixées par le ministère de la Santé [61].

5. Notions en Pharmacoéconomie

5.1. Définition

La pharmacoéconomie est une science qui a pour objet d'évaluer les produits ou les services pharmaceutiques en utilisant au moins un critère économique [62].

Elle évalue l'ensemble des conséquences médicoéconomiques imputables à l'usage d'un médicament.

Le concept de la pharmacoéconomie s'impose désormais à notre système de santé, qui connaît jusque-là d'énormes dysfonctionnements avec des répercussions négatives sur l'égalité de l'accès aux soins et leur qualité.

5.2. Place du pharmacien hospitalier dans la pharmacoéconomie

Selon l'article 33 du décret n° 09-393, son rôle est : « -l'élaboration et l'évaluation des plans d'action annuels des systèmes des vigilances en pharmacovigilances, matériovigilance, réactovigilance, hémovigilance ainsi que la promotion d'études pharmacoéconomiques et d'assurance qualité. »

5.3. Le marché mondial des anticorps monoclonaux thérapeutiques

Le marché mondial du médicament s'élève à 1000 milliards de dollars et la biotechnologie représente 20%; soit, 200 milliards de dollars. Le marché africain du médicament représente 20 milliards de dollars et la biotechnologie représente 10%; soit, 2 milliards de dollars. En Algérie, le marché de la biotechnologie représente 400 millions de dollars [63].

L'IMS Health prévoit une augmentation du marché global des biomédicaments qui devrait atteindre 221 milliards de dollars en 2017 et jusqu'à 250 milliards de dollars en 2020 [64]. Evalué à 18 milliards de dollars US en 2006, le marché des anticorps monoclonaux avait atteint 40 milliards en 2010. Sur la période 2010-2016, le taux de croissance annuel moyen devrait dépasser les 8%, ce qui en fait le segment le plus dynamique du marché des médicaments [65].

Le tableau ci-dessous montre les principaux anticorps monoclonaux vendus dans le monde en 2010.

Tableau 4 : Top dix des Acm activement commercialisés dans le monde en 2010 [66]

Nom commercial	Ventes (millions \$)	Marché (%)
Avastin	6973	16.02
MabThera/Rituxan	6859	15.76
Humira	6548	15.04
Remicade	6520	14.98
Herceptin	5859	13.46
Lucentis	3106	7.14
Erbix	1791	4.12
Tysabri	1230	2.83
Synagis	1038	2.38
Xolair	750	1.72

Le marché mondial des anticorps monoclonaux par indication thérapeutique est donné comme suit :

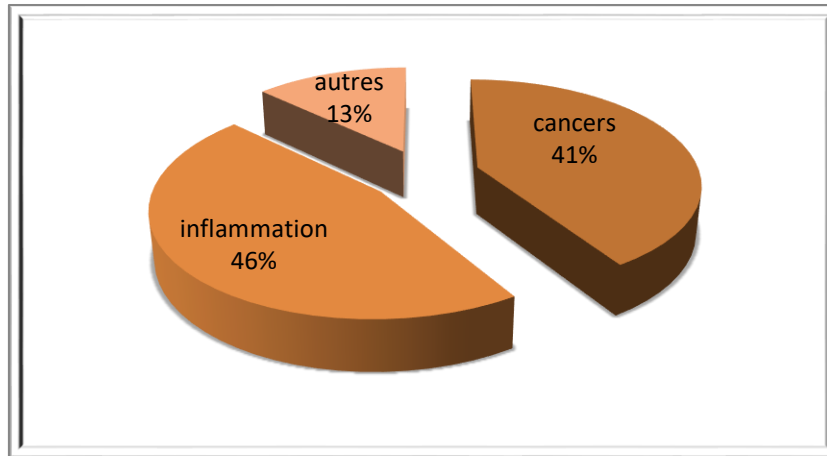


Figure 17 : Le marché mondial des anticorps monoclonaux par indication thérapeutique [67]

6. L'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC)

L'unité de reconstitution est une structure située au sein de la pharmacie de l'hôpital, qui permet de réaliser l'intégralité des chimiothérapies des patients d'un établissement hospitalier [68].

Les locaux sont aménagés en différentes zones définies. Les différentiels de pression des locaux sont à concevoir pour permettre de garantir la stérilité du produit fini et le confinement des contaminants chimiques toxiques [69].

La préparation est réalisée sous le contrôle du pharmacien, le choix de la hotte à flux laminaire ou en isolateur est laissé à l'appréciation des utilisateurs [70].

6.1. Les locaux

Ils sont au minimum en nombre de 6 locaux contigus: local de travail externe, local de stockage, local de préparation, SAS du personnel, SAS des matières et SAS des déchets. Un espace sera réservé à l'équipement de nettoyage des locaux [70].

6.1.1. Le local de travail externe

Il est réservé à l'acte pharmaceutique et comprend, entre autres, le dossier du patient, le système informatique...etc. Son atmosphère n'est pas contrôlée.

6.1.2. Le local de stockage

Ce local sert au stockage des matières.

6.1.3. Le SAS des matières

Ce local est dédié au transfert des produits entre le local de stockage et le local de préparation et inversement.

6.1.4. Le SAS des déchets

Ce local est dédié à l'évacuation des déchets du local de préparation vers l'extérieur du secteur.

6.1.5. Le SAS du personnel

Il est divisé en 2 zones et sert pour la zone « sale » au déshabillage et au lavage des mains, et pour la zone « propre » à l'habillage stérile.

6.1.6. Le local de préparation

Il est réservé à la préparation stérile proprement dite.

6.2. Les hottes**6.2.1. La hotte à flux laminaire vertical**

C'est une enceinte ventilée qui n'a pas de barrière physique avec le manipulateur (elle possède une ouverture). L'air est soufflé du plafond de la hotte à travers un filtre et repris par les perforations. L'écoulement d'air unidirectionnel et homogène s'oppose à la sortie des polluants [71].



Figure 18 : Hotte à flux laminaire vertical [72]

Les postes de sécurité microbiologiques (PSM) sont des hottes à flux laminaire définies par la norme européenne EN 12469. Elle spécifie leur classification, les exigences de performance et les méthodes d'essais applicables [71].

6.2.2. La hotte en isolateur

Un isolateur est un volume clos, bactériologiquement étanche, isolant un milieu par rapport à un autre. Cette isolation est une véritable barrière physique qui interdit tout échange liquide, gazeux, voire moléculaire, entre une zone limitée protégée, où est préparé le médicament, et le milieu extérieur, non protégé [73].



Figure 19 : Hotte en isolateur [74]

Partie pratique

Partie pratique

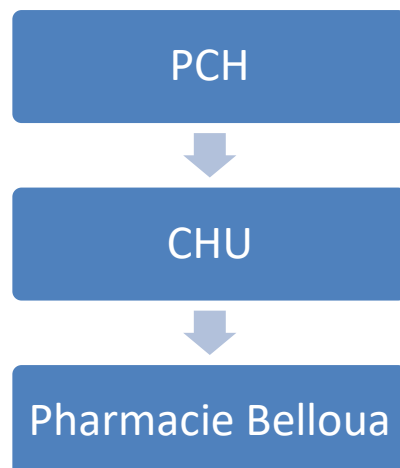
Introduction

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont des molécules très onéreuses, à usage exclusivement hospitalier. Elles sont de plus en plus utilisées dans le traitement de nombreuses pathologies du fait de leur spécificité par rapport à leur cible, ce qui leur confère une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables.

Nous avons réalisé une étude statistique au sein de l'unité Belloua du CHU de Tizi-Ouzou consistant à estimer la consommation de ces molécules durant l'année 2016 par les services utilisateurs.

- Service d'oncologie médicale : Herceptin® (Trastuzumab), CANMAb® (Trastuzumab), Avastin® (Bévacizumab), XGEVA® (Dénosumab), Vectibix® (Panitumumab), Erbitux® (Cétuximab) ;
- Service de rhumatologie : Remicade® (Infliximab), MabThera® (Rituximab), Humira® (Adalimumab), Enbrel® (Etanercept) ;
- Service d'ophtalmologie : Lucentis® (Ranibizumab) ;
- Service de neurologie : Tysabri® (Natalizumab), MabThera® (Rituximab) ;
- Service de dermatologie : Humira® (Adalimumab).

Comme tous les autres médicaments hospitaliers, la gestion des anticorps monoclonaux est une activité propre à la pharmacie hospitalière. A l'unité Belloua, l'approvisionnement des médicaments y compris les anticorps monoclonaux est hebdomadaire. Il se fait à partir de la pharmacie centrale du CHU de Tizi-Ouzou qui, à son tour, s'approvisionne à partir de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).



Partie pratique

1. Matériels et méthodes

1.1. Matériels

Afin de réaliser notre travail, nous avons utilisé les supports suivants :

Sources de données :

- Les ordonnances internes nominatives (prescription des Acm), archivées de l'année 2016 ;
- le logiciel Epipharm (support de gestion) ;
- Les registres des sorties des Acm (support de gestion).

Nous avons utilisé le logiciel Excel® de Microsoft Office 2007 pour le traitement des données.

1.2. Méthodes

Notre travail est une étude statistique consistant à quantifier et valoriser la consommation en Acm au niveau de l'hôpital Belloua.

Dans un premier temps, nous avons effectué un recueil de données à partir des ordonnances internes comportant des prescriptions d'Acm des différents services afin de relever les quantités prescrites et les quantités délivrées. Ces deux mouvements (entrée, sortie) ont été vérifiés sur les registres qui leurs sont consacrés.

Les prix des différentes molécules ont été consultés sur le logiciel Epipharm.

Pour chaque service et pour chaque molécule, nous avons procédé comme suit :

- Evaluation de la consommation journalière (quantité + coût correspondant) ;
- Evaluation de la consommation mensuelle (quantité + coût correspondant) ;
- Evaluation de la consommation annuelle (quantité + coût correspondant).

Pour les molécules à dosage adéquat et bien adapté à la posologie (posologie prescrite= n unités ; n étant un nombre entier), nous avons compté le nombre d'unités servies (exemple : MabThera® 1000 mg/ une seule prise → quantité délivrée= deux flacons à 500 mg ; donc pas de reliquats générés).

Pour les autres molécules reconstituées avant leur administration et dont la posologie varie d'un patient à un autre, les dosages disponibles sont inadaptés et coïncident rarement avec

Partie pratique

celles-ci. De ce fait, d'importants reliquats sont générés quotidiennement. Exemple : Avastin

- Posologie = 600 mg
- Dosage disponible = flacons de 400 mg

Il faut délivrer deux flacons de 400 mg donc un reliquat de 200 mg est obtenu ($800-600=200$ mg)

Afin de minimiser ces pertes, les pharmaciens travaillent par un système de cumul de doses journalières. Exemple :

- Premier patient : Avastin 600 mg.
- Deuxième patient : Avastin 600mg.

Délivrer 2 flacons de 400 mg pour le premier patient.
Les 200 mg restants seront rajoutés à 1 flacon de 400 mg pour le deuxième patient.

Bien que cette méthode réduise les reliquats, et vu la courte durée de conservation des produits reconstitués (moins de 24 h), les pertes enregistrées restent importantes.

Pour ce genre de médicaments, nous avons pensé, en plus de l'évaluation de leur consommation totale, à estimer et valoriser les reliquats générés (ou les pertes jetées) dans le but de mettre en évidence leur impact économique.

2. Résultats et discussions

2.1. Evaluation de la consommation des anticorps monoclonaux à l'hôpital Belloua (par service et par mois)

2.1.1. Service d'oncologie

2.1.1.1. Bévacizumab 400mg (Avastin®)

Le tableau 5 résume les consommations mensuelles et annuelles de l'Avastin par le service d'oncologie médicale durant l'année 2016.

Partie pratique

Tableau 5: Consommations de l'Avastin® (oncologie médicale, année 2016).

Avastin ® 400 mg	Prix unitaire : 203483.67 DA	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	129	26249393,43
		Février	132	26859844,4
		Mars	151	30726034,2
		Avril	148	30115583,2
		Mai	133	27063328,1
		Juin	133	27063328,1
		Juillet	108	21976236,4
		Août	152	30929517,8
		Septembre	138	28080746,5
		Octobre	130	26452877,1
		Novembre	141	28691197,5
		Décembre	139	28284230,1
		Total	1632	332492317

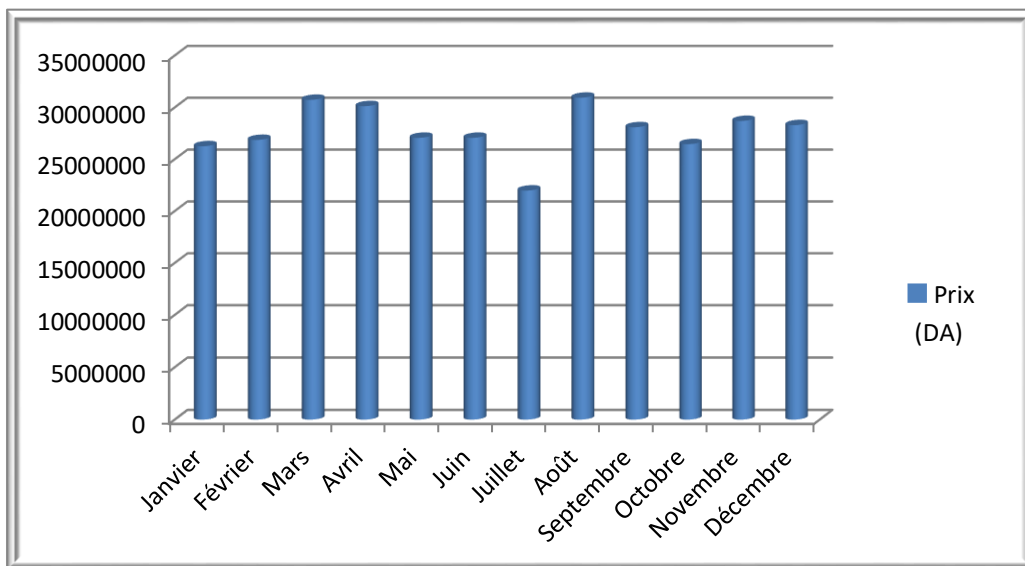


Figure 20: Variation des consommations mensuelles de l'Avastin® (oncologie médicale, année 2016)

La consommation est approximativement constante durant l'année.

2.1.1.2. Cétuximab 100mg (Erbitux®)

Le tableau 6 résume les consommations mensuelles et annuelles de l'Erbitux 100 mg par le service d'oncologie médicale durant l'année 2016.

Partie pratique

Tableau 6 : Consommations de l'Erbtux® 100mg (oncologie médicale, année 2016)

Erbtux® 100mg	Prix unitaire : 28367.39	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	45	1276532,55
		Février	24	680817,36
		Mars	32	907756,48
		Avril	70	1985717,3
		Mai	126	3574291,14
		Juin	159	4510415,01
		Juillet	69	1957349,91
		Aout	00	00
		Septembre	00	00
		Octobre	30	851021,7
		Novembre	39	1106328,21
		Décembre	36	1021226,04
		Total	612	17871455,7

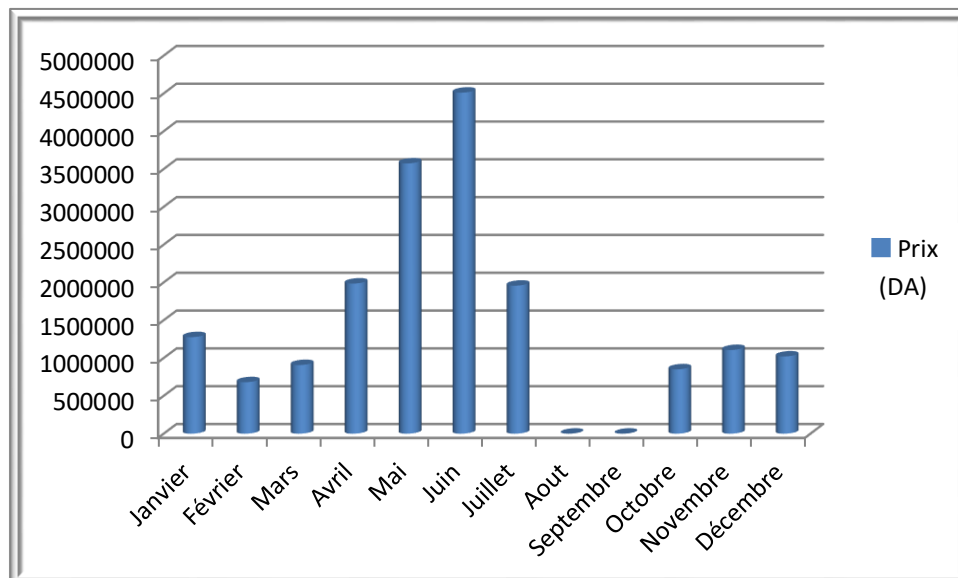


Figure 21: Variation des consommations de l'Erbtux 100mg (oncologie médicale, année 2016)

La consommation a augmenté de avril à juin à cause de la rupture du stock de l'Erbtux® 500 mg. Une rupture de stock a été observée en mois d'août et septembre consécutive à la surconsommation enregistrée durant les mois précédents. A cela, pourraient s'ajouter d'autres causes tel que les retards liés à l'approvisionnement (commande et livraison).

2.1.1.3. Cétuximab 500mg (Erbtux®)

Le tableau 7 résume les consommations annuelles de l'Erbtux 500 mg par le service d'oncologie médicale durant l'année 2016.

Partie pratique

Tableau 7 : Consommations de l'Erbitux® 500mg (oncologie médicale, année 2016)

Erbitux® 500mg	Prix unitaire : 165963.53	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	12	1991562,36
		Février	15	2489452,95
		Mars	17	2821380,01
		Avril	16	2655416,48
		Mai	00	00
		Juin	16	2655416,48
		Juillet	27	4481015,31
		Aout	61	10123775,33
		Septembre	41	6804504,73
		Octobre	28	4646978,84
		Novembre	36	5974687,08
		Décembre	16	2655416,48
		Total	285	47299606,05

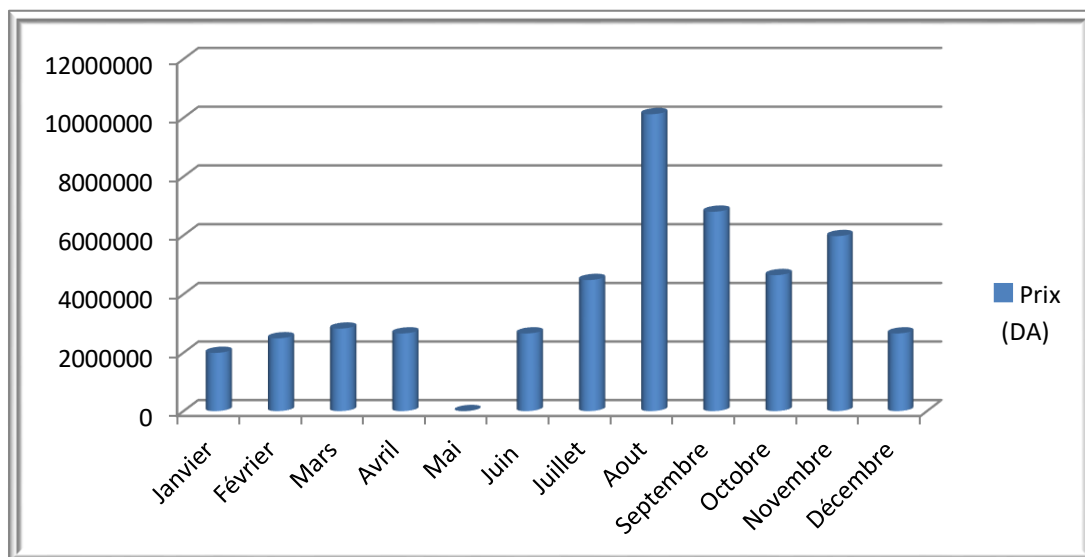


Figure 22 : Variation des consommations mensuelles de l'Erbitux 500mg (oncologie médicale, année 2016)

La consommation n'est pas stable durant l'année. Elle est nulle en mois de Mai (rupture de stock) et maximale en mois d'août (où l'Erbitux 100 mg est tombé en rupture). Cette surconsommation du Cétuximab 500 mg a engendré beaucoup de reliquats.

Exemple de prescription : Erbitux 700 mg.

- A délivrer normalement : un flacon de 500 mg et deux flacons de 100 mg.
- Avec la rupture de l'Erbitux 100 mg, on délivre deux flacons de 500 mg, on aura alors un reliquat de 300 mg.

Partie pratique

Le graphe suivant illustre l'impact des ruptures sur la consommation des deux dosages :

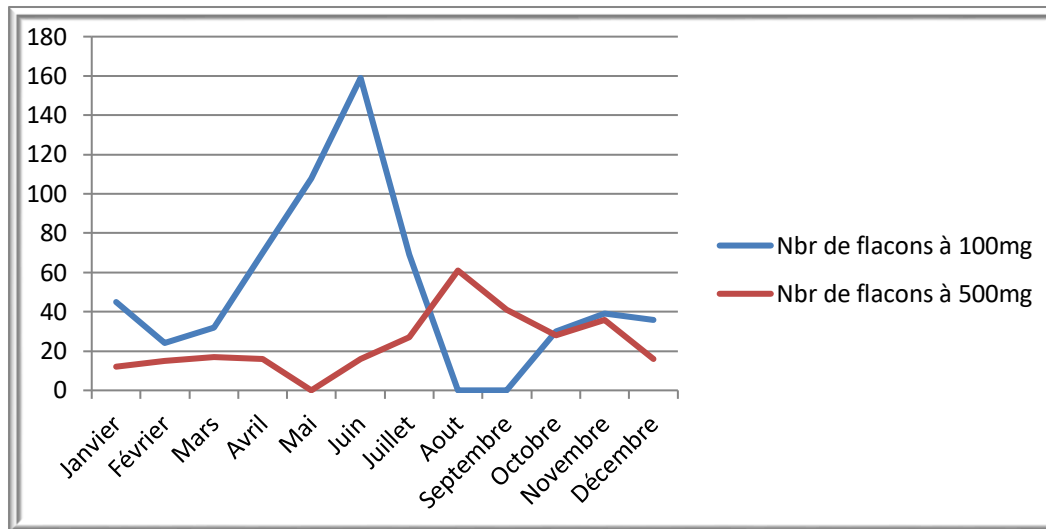


Figure 23: Comparaison des profils de consommation des deux dosages (100mg et 500mg) du Cétuximab

Des ruptures de stock sont observées pour les deux dosages ; le Cétuximab 100 mg en mois d'août et Septembre et le Cétuximab 500 mg en mois de mai. Lors de la période correspondant à la rupture de l'un des deux dosages, on observe un pic pour l'autre dosage.

2.1.1.4. Dénosumab 120mg (XGEVA®)

Le tableau 8 résume les consommations mensuelles et annuelles de XGEVA par le service d'oncologie médicale durant l'année 2016.

Tableau 8 : Consommations de XGEVA® (oncologie médicale, année 2016)

XGEVA® 120mg	Prix unitaire : 62605.95 DA	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	00	00
		Février	02	125211,9
		Mars	10	626059,5
		Avril	12	751271,4
		Mai	12	751271,4
		Juin	11	688665,45
		Juillet	10	626059,5
		Août	09	563453,55
		Septembre	08	500847,6
		Octobre	12	751271,4
		Novembre	08	500847,6
		Décembre	12	751271,4
		Total	106	6636230,7

Partie pratique

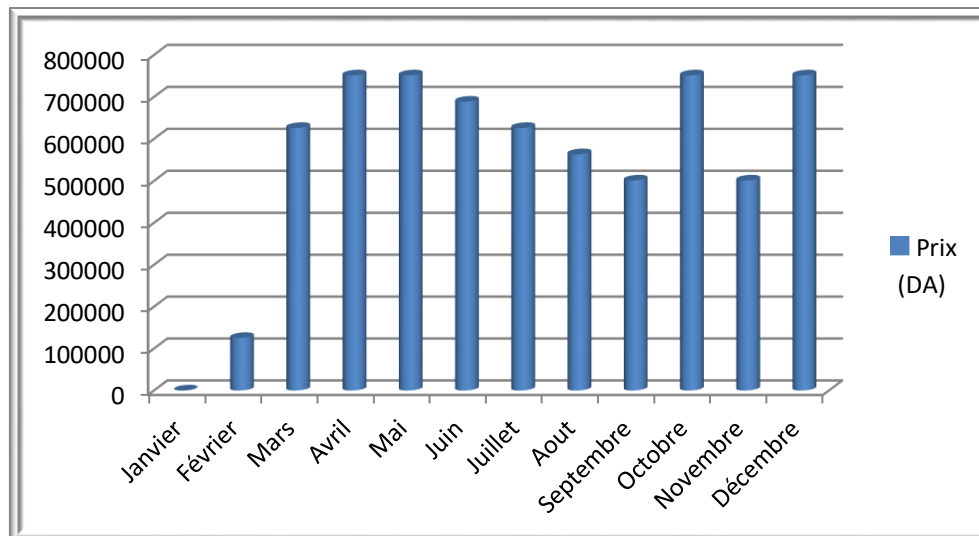


Figure 24: Variation des consommations mensuelles de XGEVA (oncologie médicale, année 2016)

Le Dénosumab a été reçu pour la première fois au niveau de la pharmacie de Belloua à partir du mois de Février, initialement prescrit pour les malades atteints du cancer du poumon présentant des complications osseuses sévères. Sa consommation a approximativement sextuplé du mois de Février au mois de Mars pour atteindre son pic dans les deux mois suivants puis elle régresse constamment jusqu'au mois de Septembre (cette régression est due à l'orientation de nombreux malades vers leurs circonscriptions ou secteurs sanitaires d'origine dans le cadre de l'application de la circulaire 007 du MSPRH, 2005). Une élévation est observée à partir du mois d'Octobre du fait que la molécule est utilisée pour une nouvelle indication : Cancer du sein prévention des complications et manifestations osseuses.

2.1.1.5. Panitimumab 400mg (Vectibix®)

Le tableau 9 résume la consommation mensuelle et annuelle du Vectibix par le service d'oncologie médicale durant l'année 2016.

Partie pratique

Tableau 9 : Consommations du vectibix® (oncologie médicale, année 2016)

Vectibix 400mg	Prix unitaire : 324868.59 DA	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	0	0
		Février	0	0
		Mars	0	0
		Avril	0	0
		Mai	0	0
		Juin	0	0
		Juillet	0	0
		Août	0	0
		Septembre	0	0
		Octobre	0	0
		Novembre	2	649737,18
		Décembre	3	974605,77
		Total	5	1624342,95

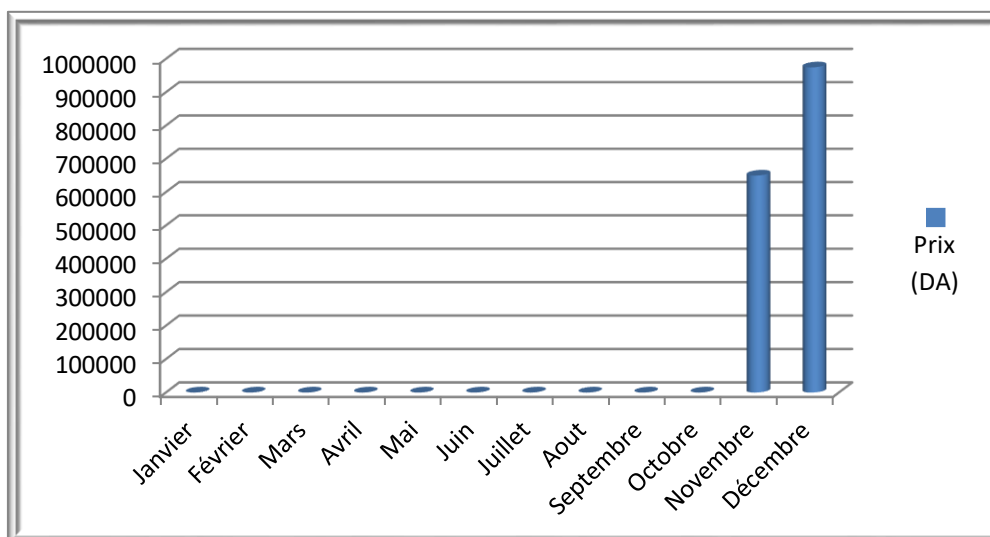


Figure 25: Variation des consommations mensuelles du Vectibix (oncologie médicale, année 2016)

La consommation de Vectibix a commencé à partir du mois de novembre et a augmenté en Décembre (molécule nouvellement introduite en oncologie médicale).

2.1.1.6. Trastuzumab 150mg (Herceptin®)

Le tableau 10 résume la consommation mensuelle et annuelle de l'Herceptin par le service d'oncologie médicale durant l'année 2016.

Partie pratique

Tableau 10 : Consommations de l'Herceptin® (oncologie médicale, année 2016)

Herceptin® 150mg	Prix unitaire : 54500.85	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	342	18639290,7
		Février	243	13243706,6
		Mars	325	17712776,3
		Avril	363	19783808,6
		Mai	355	19347801,8
		Juin	342	18639290,7
		Juillet	451	24579883,4
		Aout	346	18857294,1
		Septembre	170	9265144,5
		Octobre	314	17113266,9
		Novembre	242	13189205,7
		Décembre	361	19674806,9
		Total	3854	210046276

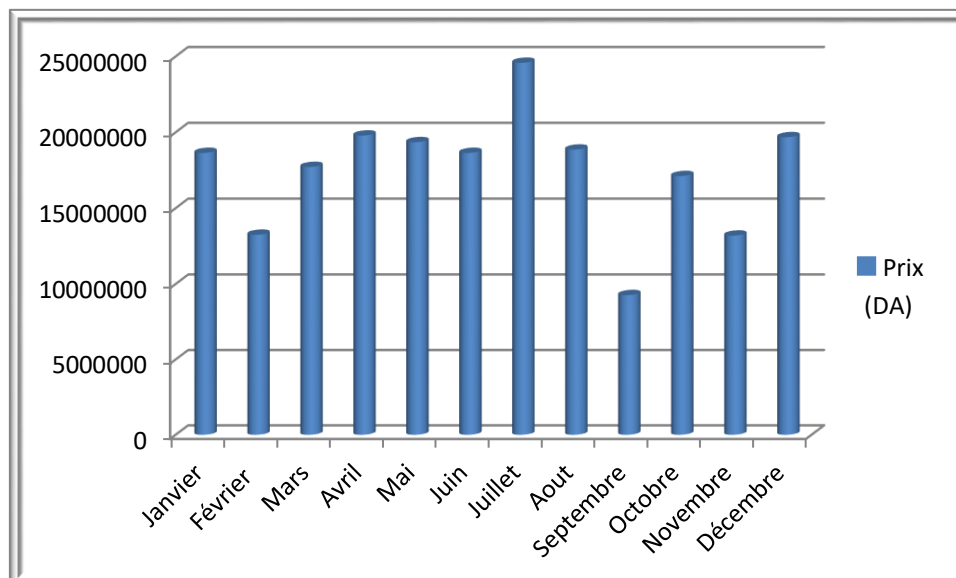


Figure 26: Variation des consommations mensuelles de l'Herceptin (oncologie médicale, année 2016)

La consommation est relativement stable du début de l'année au mois de juillet où elle atteint son pic pour régresser durant les deux mois qui suivent (une courte durée de rupture de stock enregistrée en septembre). Une diminution de la consommation en Herceptin est à prévoir dans les années suivantes vu l'introduction du CANMAb.

2.1.1.7. Trastuzumab 150mg (CANMAb®)

Le tableau 11 résume la consommation mensuelle et annuelle du CANMAb par le service d'oncologie médicale durant l'année 2016.

Partie pratique

Tableau 11 : Consommations du CANMAb® (oncologie médicale, année 2016)

CANMAb 150mg	Prix unitaire : 35497.13 DA	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	0	0
		Février	0	0
		Mars	0	0
		Avril	0	0
		Mai	0	0
		Juin	0	0
		Juillet	0	0
		Août	0	0
		Septembre	22	780936,86
		Octobre	14	496959,82
		Novembre	26	922925,38
		Décembre	52	1845850,8
		Total	110	3904684,3

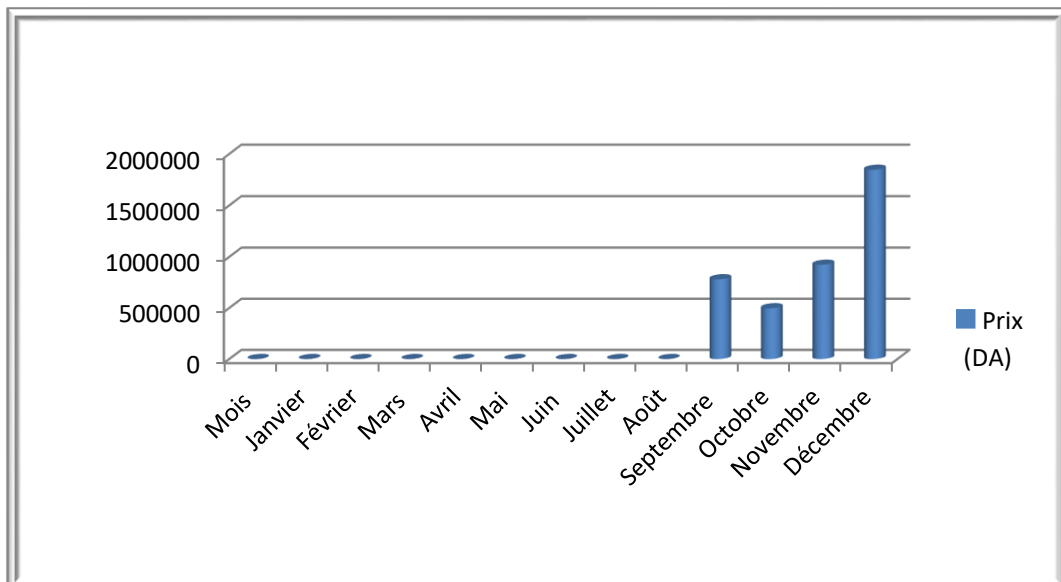


Figure 27: Variation des consommations mensuelles de CANMAb (oncologie médicale, année 2016)

CANMAb est un ‘biosimilaire’ ou copie de l’Herceptin dont la consommation a commencé à partir du mois de Septembre. Toutes les nouvelles patientes sont mises sous CANMAb du fait que son prix est réduit par rapport à celui de l’Herceptin.

Le graphe ci-dessous nous montre la comparaison des profils de consommation de l’Herceptin et de CANMAb.

Partie pratique

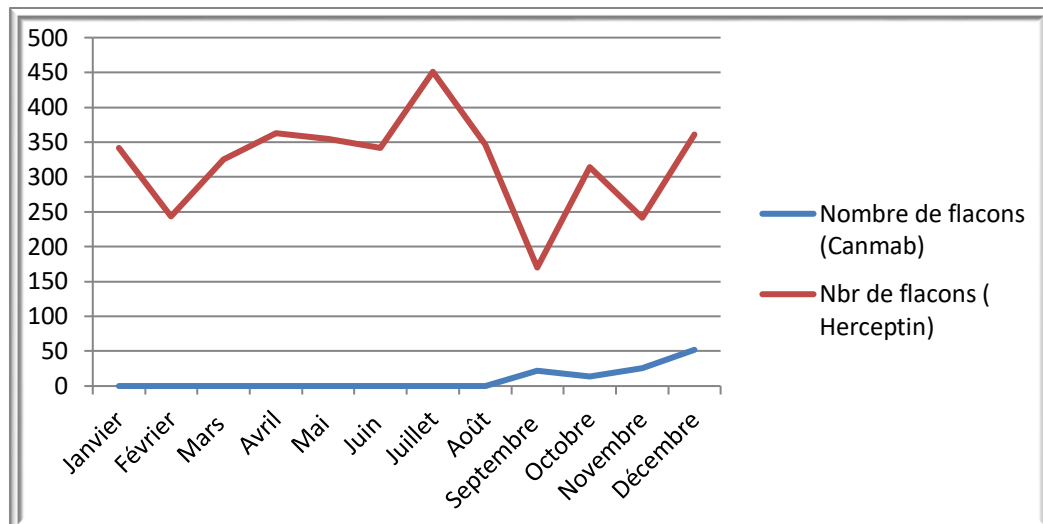


Figure 28: Comparaison des profils de consommation de l'Herceptin® et du Canmab®

La consommation de l'Herceptin est approximativement constante mis à part le pic du mois de juillet juste avant la rupture observée en mois de septembre. Quant au CANMAB, la consommation est en augmentation depuis son introduction en mois de septembre.

Résumé de la répartition des dépenses en Acm (Service d'oncologie médicale)

Le schéma ci-dessous résume la répartition des dépenses en Acm utilisés par le service d'oncologie médicale, année 2016.

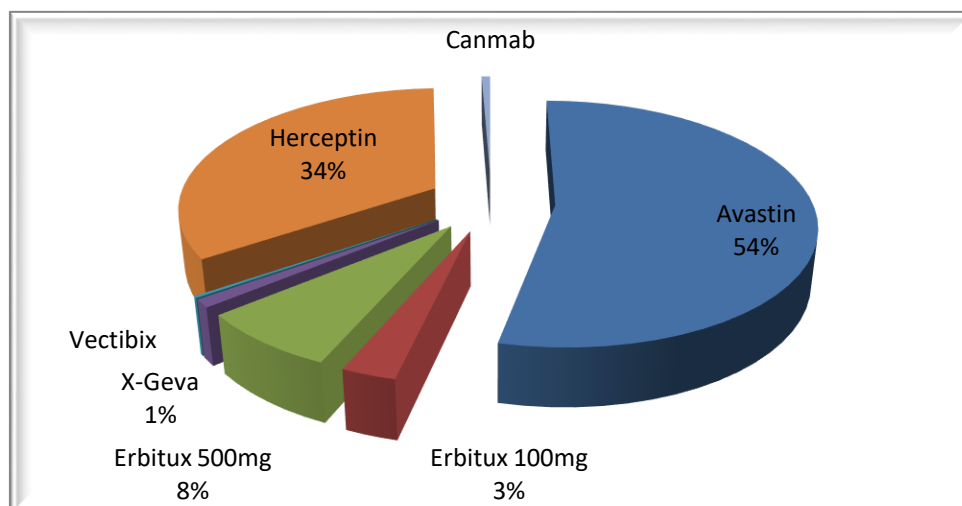


Figure 29: Répartition des dépenses en anticorps monoclonaux utilisés par le service d'oncologie médicale, année 2016

L'Avastin occupe la première place des dépenses du service d'oncologie en matière d'anticorps monoclonaux suivi de l'Herceptin à cause de leur prix relativement élevé mais surtout par rapport à leurs indications (Avastin pour le cancer colorectal et l'Herceptin pour le cancer du sein qui sont les deux types de cancers les plus fréquents).

Partie pratique

2.1.2. Service de rhumatologie

2.1.2.1. Adalimumab 40mg (HUMIRA®)

Le tableau 12 résume la consommation mensuelle et annuelle de l'HUMIRA par le service de Rhumatologie durant l'année 2016.

Tableau 12 : Consommations de l'Humira® (Rhumatologie, année 2016)

HUMIRA® 40mg	Prix unitaire : 56559.40 DA	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	65	3676361
		Février	69	3902598,6
		Mars	68	3846039,2
		Avril	66	3732920,4
		Mai	97	5486261,8
		Juin	95	5373143
		Juillet	80	4524752
		Aout	74	4185395,6
		Septembre	82	4637870,8
		Octobre	72	4072276,8
		Novembre	71	4015717,4
		Décembre	80	4524752
		Total	919	51978089

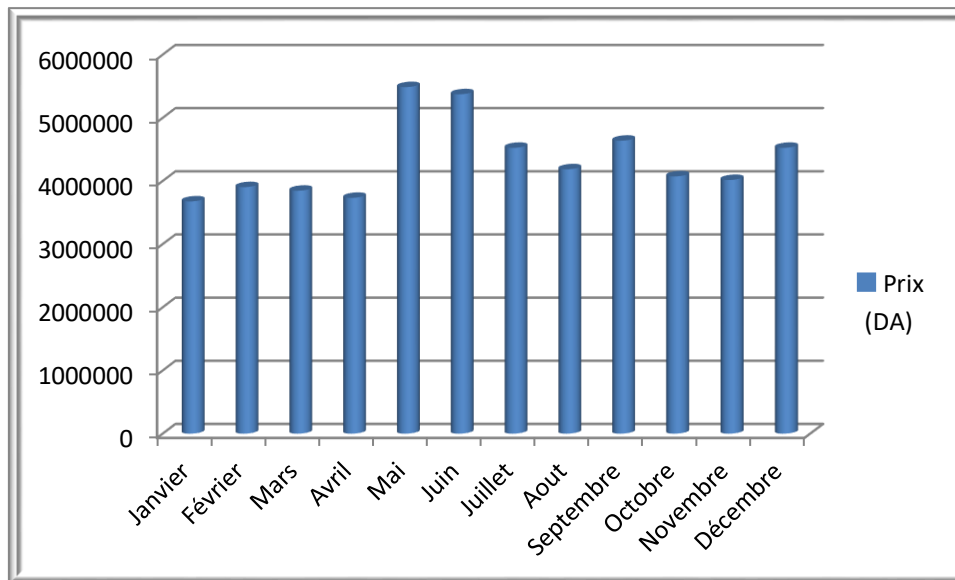


Figure 30: Variation des consommations mensuelles de l'HUMIRA® (Rhumatologie, année 2016)

La consommation est approximativement constante durant l'année. Un pic de consommation est atteint en mois de mai.

Partie pratique

2.1.2.2. Etanercept 50mg (Enbrel®)

Le tableau 13 résume la consommation mensuelle et annuelle de l'Enbrel par le service de Rhumatologie durant l'année 2016.

Tableau 13 : Consommations de l'Enbrel® (Rhumatologie, année 2016)

Enbrel® 50mg	Prix unitaire : 25478.75 DA	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	72	1834470
		Février	88	2242130
		Mars	88	2242130
		Avril	76	1936385
		Mai	68	1732555
		Juin	88	2242130
		Juillet	96	2445960
		Aout	92	2344045
		Septembre	89	2267608,75
		Octobre	81	2063778,75
		Novembre	88	2242130
		Décembre	84	2140215
		Total	1010	25733537,5

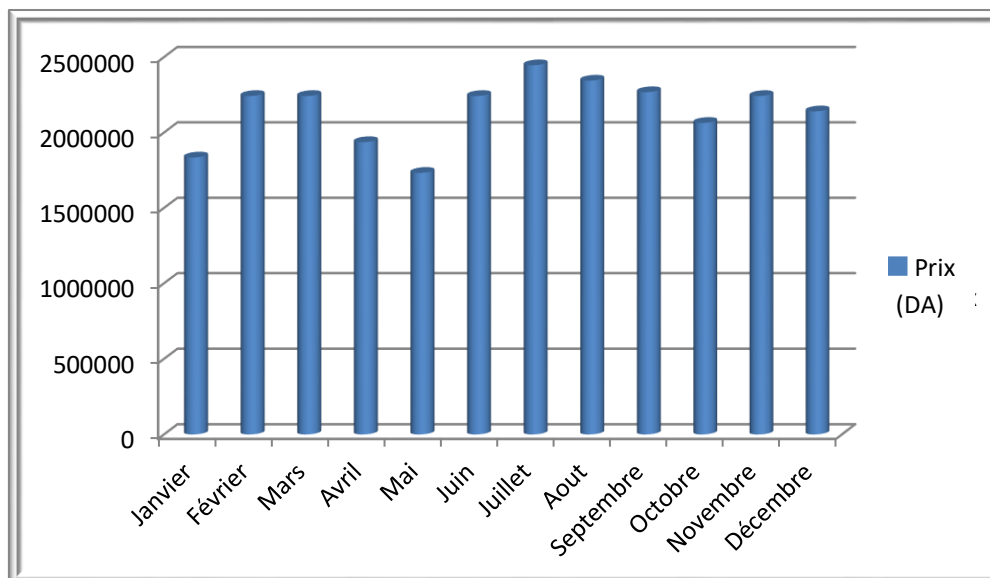


Figure 31: Variation des consommations mensuelles de l'Enbrel® (Rhumatologie, année 2016)

La consommation de l'Etanercept est relativement stable pendant toute l'année avec un minimum de la consommation en mois de Mai et un maximum en mois de Juillet.

Partie pratique

2.1.2.3. Infiximab 100mg (Remicade®)

Le tableau 14 résume la consommation mensuelle et annuelle de Remicade par le service de Rhumatologie durant l'année 2016.

Tableau 14 : Consommations de Remicade® (Rhumatologie, année 2016)

Remicade 100mg	Prix unitaire : 59665.78 DA	Mois	Nombre de flacons	Prix
		Janvier	3	178997,34
		Février	2	119331,56
		Mars	10	596657,8
		Avril	26	1551310,28
		Mai	9	536992,02
		Juin	8	477326,24
		Juillet	13	775655,14
		Août	10	596657,8
		Septembre	10	596657,8
		Octobre	12	715989,36
		Novembre	1	59665,78
		Décembre	16	954652,48
		Total	120	7159893,6

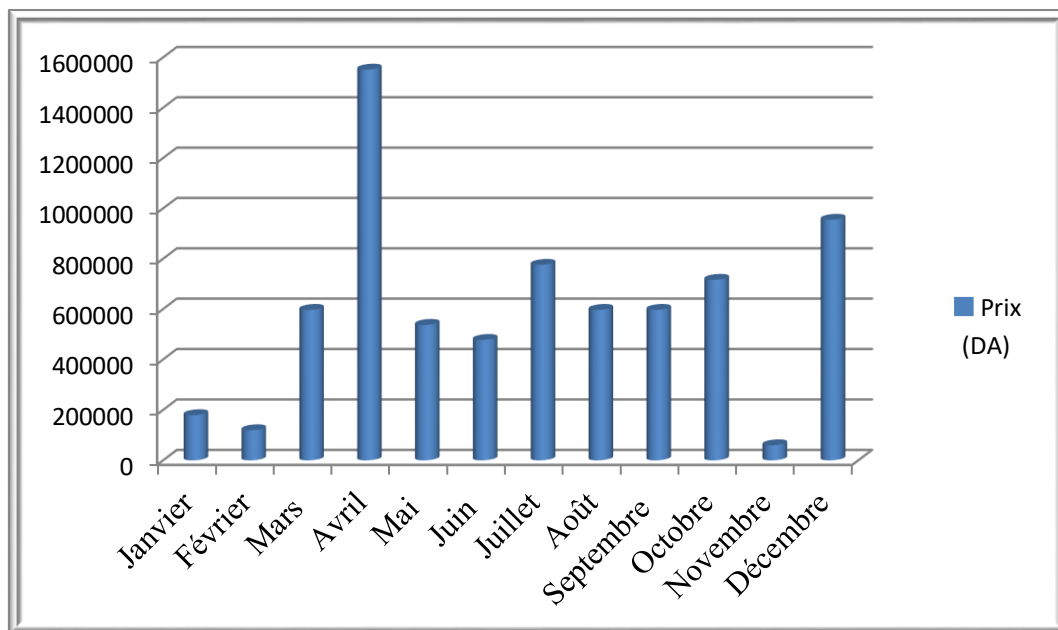


Figure 32: Variation des consommations mensuelles de Remicade® (Rhumatologie, année 2016)

Remicade a été introduit en 2016, sa consommation augmente jusqu'à un pic en mois d'avril puis diminue pour devenir approximativement constante (sauf la pré-rupture en mois de novembre).

Partie pratique

2.1.2.4. Rituximab 500mg (MabThera®)

Le tableau 15 résume la consommation mensuelle et annuelle de MabThera® par le service de Rhumatologie durant l'année 2016.

Tableau 15 : Consommations de MabThera® (Rhumatologie, année 2016)

MabThera 500mg	Prix unitaire : 174500,45DA	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	2	349000,9
		Février	2	349000,9
		Mars	12	2094005,4
		Avril	04	698001,8
		Mai	10	1745004,5
		Juin	4	698001,8
		Juillet	2	349000,9
		Aout	06	1047002,7
		Septembre	08	1396003,6
		Octobre	08	1396003,6
		Novembre	08	1396003,6
		Décembre	06	1047002,7
		Total	72	12564032,4

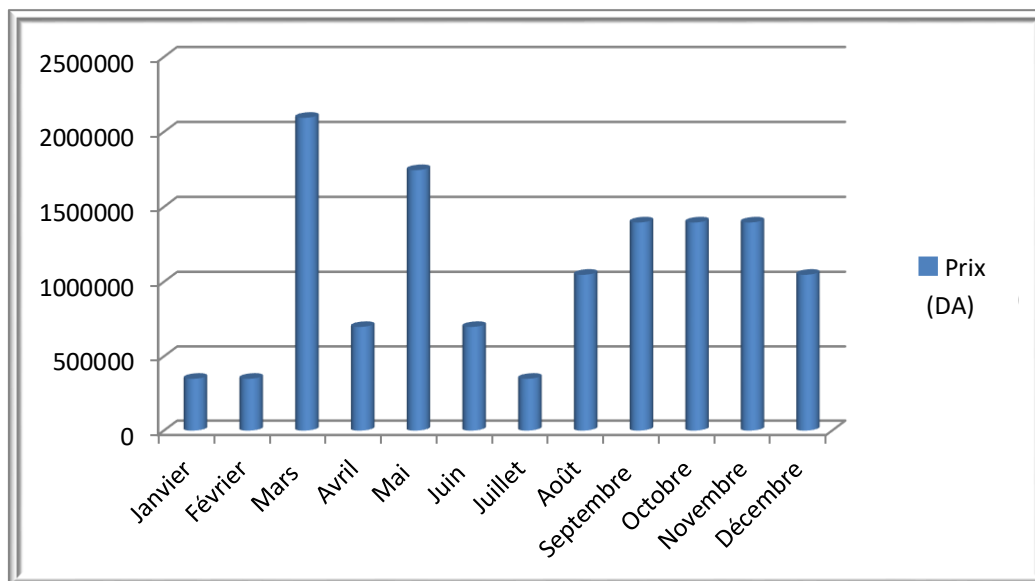


Figure 33: Variation des consommations mensuelles de MabThera® (Rhumatologie, année 2016)

Résumé de la répartition des dépenses en AcM (Service de rhumatologie)

La figure ci-dessous illustre la répartition des dépenses des anticorps monoclonaux utilisés par le service de Rhumatologie, année 2016.

Partie pratique

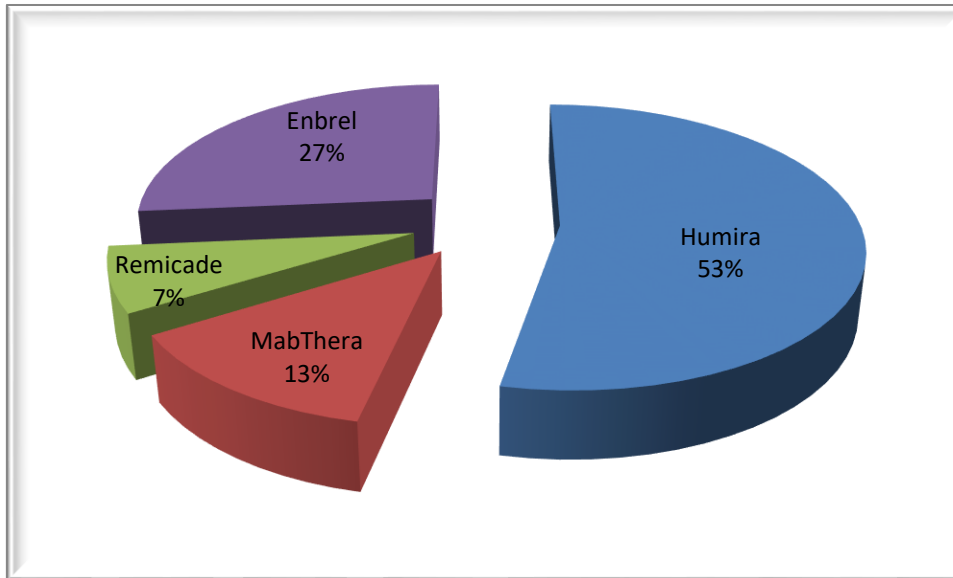


Figure 34: Répartition des dépenses des anticorps monoclonaux utilisés par le service de Rhumatologie, année 2016

HUMIRA représente l'anticorps monoclonal le plus consommé par le service de rhumatologie par ce qu'il présente plusieurs indications.

2.1.3. Service de Neurologie

2.1.3.1. Natalizumab 300mg (Tysabri®)

Le tableau 16 résume la consommation mensuelle et annuelle de Tysabri par le service de Neurologie durant l'année 2016.

Tableau 16 : Consommations du Tysabri® (Neurologie, année 2016)

Tysabri® 300mg	Prix unitaire : 224063.88	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	23	5153469,24
		Février	29	6497852,52
		Mars	21	4705341,48
		Avril	19	4257213,72
		Mai	00	00
		Juin	29	6497852,52
		Juillet	29	6497852,52
		Aout	35	7842235,8
		Septembre	7	1568447,16
		Octobre	40	8962555,2
		Novembre	00	00
		Décembre	31	6945980,28
		Total	263	58928800,44

Partie pratique

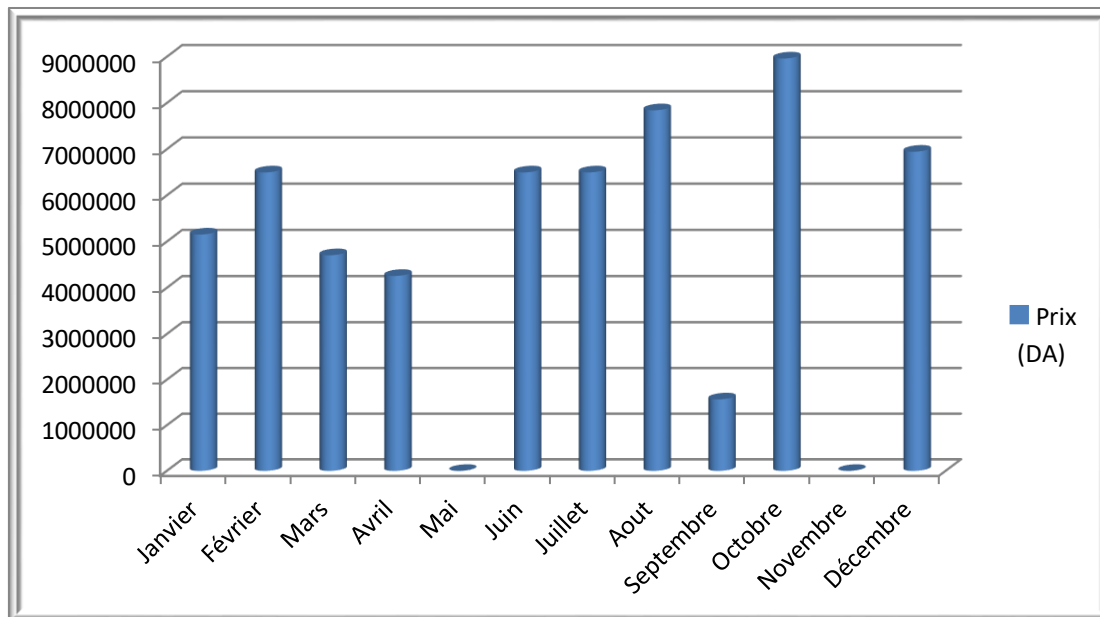


Figure 35: Variation des consommations mensuelles de Tysabri® (Neurologie, année 2016)

En dehors des trois périodes de rupture de stock observées en Mai, Septembre et Novembre, la consommation du Natalizumab fluctue en fonction de la disponibilité du produit et le nombre de malades traités par mois (sachant que le nombre total de patients pouvant bénéficier de ce traitement ne dépasse pas 40).

2.1.3.2. Rituximab 500mg (MabThera®)

Le tableau 17 résume la consommation mensuelle et annuelle de MabThera par le service de Neurologie durant l'année 2016.

Tableau 17 : Consommations de MabThera®(Neurologie, année 2016)

MabThera 500mg	Prix unitaire : 174500,45DA	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	04	698001,8
		Février	02	349000,9
		Mars	04	698001,8
		Avril	06	1047002,7
		Mai	10	1745004,5
		Juin	10	1745004,5
		Juillet	08	1396003,6
		Aout	06	1047002,7
		Septembre	02	349000,9
		Octobre	12	2094005,4
		Novembre	07	1221503,15
		Décembre	12	2094005,4
		Total	83	14483537,4

Partie pratique

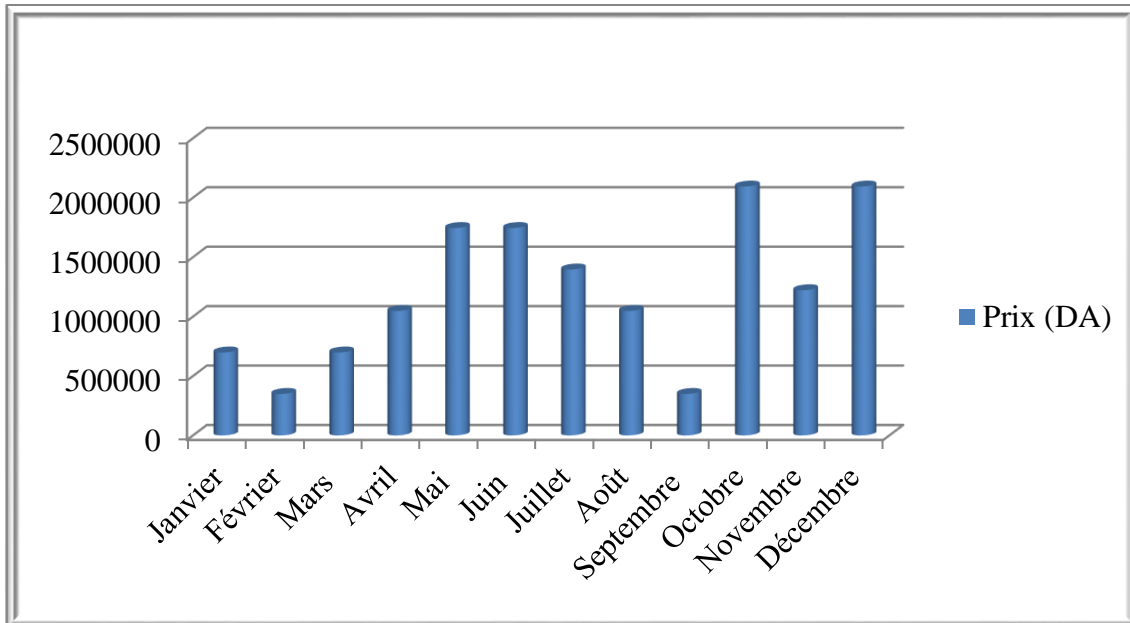


Figure 36: Variation des consommations mensuelles de MabThera® (Neurologie, année 2016)

La consommation de MabThera par le service de neurologie n'est pas stable durant l'année 2016. Ce ci pourrait être lié aux perturbations d'approvisionnement et/ou à l'activité du service.

Résumé de la répartition des dépenses en Acn (Service de neurologie)

Le schéma ci-dessous représente la répartition des dépenses des Acn utilisés par le service de neurologie.

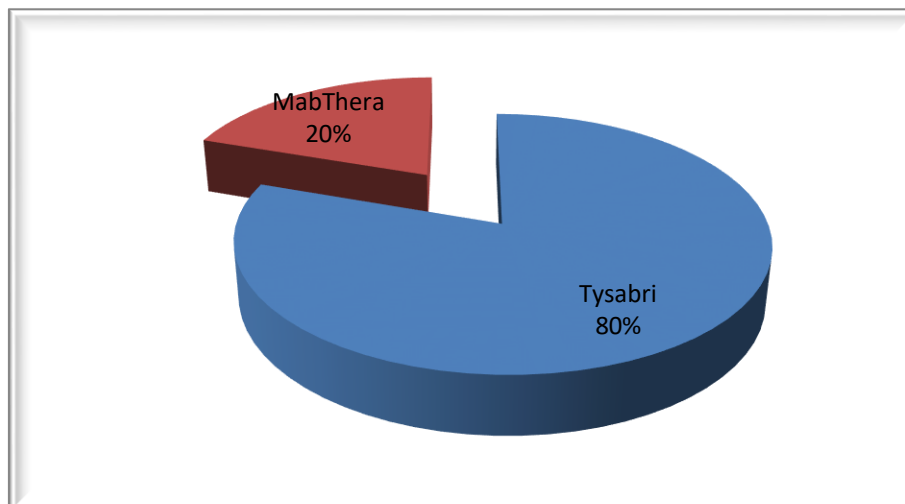


Figure 37: Répartition des dépenses en anticorps monoclonaux utilisés par le service de neurologie, année 2016

Partie pratique

Tysabri représente la grande partie des dépenses du service de neurologie en matière d'anticorps monoclonaux, sachant que c'est la molécule la plus utilisée pour le traitement de la sclérose en plaque (MabThera présente des indications limitées).

2.1.4. Service de dermatologie

2.1.4.1. Adalimumab 40mg (HUMIRA®)

Le tableau 18 résume la consommation mensuelle et annuelle de l'HUMIRA par le service de dermatologie durant l'année 2016.

Tableau 18: Consommations de l'HUMIRA® (Dermatologie, année 2016)

HUMIRA® 40mg	Prix unitaire : 56559.40	Mois	Nombre de flacons	Prix (DA)
		Janvier	04	226237,6
		Février	03	169678,2
		Mars	04	226237,6
		Avril	02	113118,8
		Mai	04	226237,6
		Juin	05	282797
		Juillet	05	282797
		Aout	05	282797
		Septembre	05	282797
		Octobre	04	226237,6
		Novembre	02	113118,8
		Décembre	03	169678,2
		Total	46	2601732,4

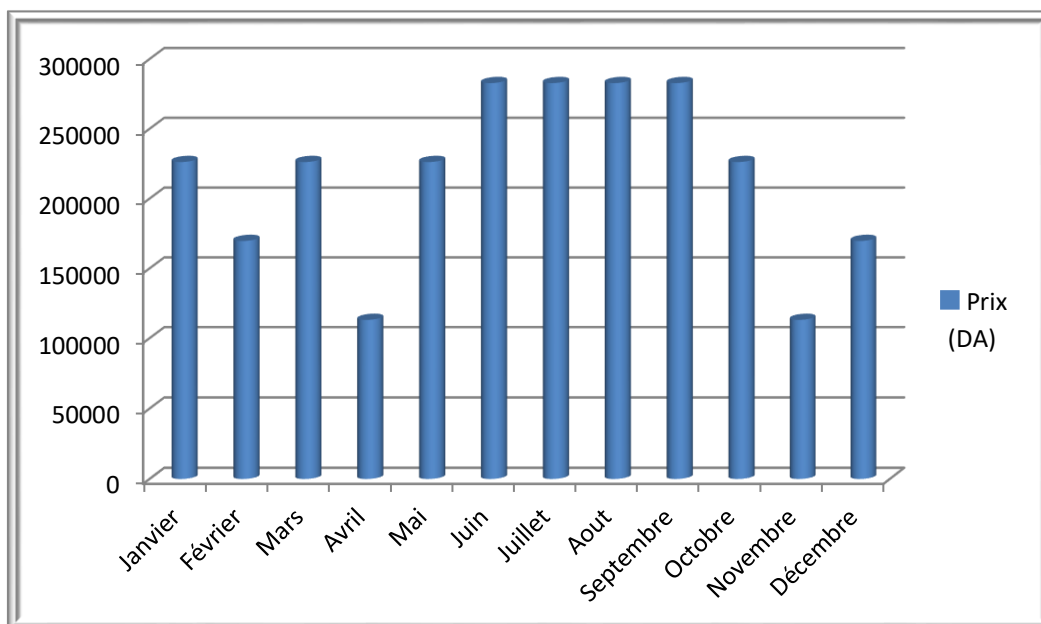


Figure 38: Variation des consommations mensuelles de l'HUMIRA® (Dermatologie, année 2016)

Partie pratique

La consommation est variable d'un mois à un autre, elle est stable durant la période qui s'étale du mois de juin au mois de septembre.

2.1.5. Service d'ophtalmologie

2.1.5.1. Ranibizumab (Lucentis®)

Le tableau 19 résume la consommation mensuelle et annuelle de Lucentis par le service d'ophtalmologie durant l'année 2016.

Tableau 19: Consommations du Lucentis® (Ophtalmologie, année 2016)

Lucentis®	Prix unitaire : 117611.80 DA	Mois	Nombre de flacons	Prix
		Janvier	16	1881788,8
		Février	27	3175518,6
		Mars	33	3881189,4
		Avril	31	3645965,8
		Mai	27	3175518,6
		Juin	26	3057906,8
		Juillet	22	2587459,6
		Août	10	1176118
		Septembre	17	1999400,6
		Octobre	37	4351636,6
		Novembre	25	2940295
		Décembre	24	2822683,2
		Total	295	34695481

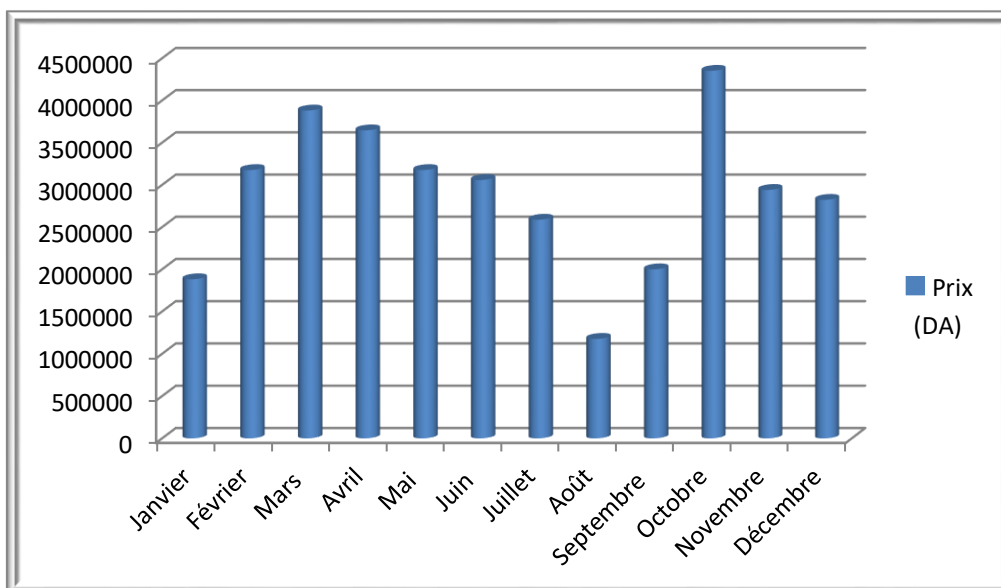


Figure 39 : Variation des consommations mensuelles du Lucentis® (ophtalmologie, année 2016)

Partie pratique

La consommation du Lucentis® est approximativement constante durant l'année mis à part le mois d'Août où il y a eu une diminution de l'activité du service. Le pic durant le mois d'octobre est dû à la couverture des patients n'ayant pas bénéficié de leur traitement en mois d'Août.

2.1.6. Place des dépenses en matière d'anticorps monoclonaux dans le budget total alloué à la pharmacie du CHUTO

Afin de mettre en évidence l'onérosité de la biothérapie par les Acm, nous avons additionné les consommations de tous les services pour avoir à la fin la consommation globale de l'hôpital Belloua. Cette dernière est comparée au budget total alloué à la pharmacie durant l'année 2016.

Tableau 20 : Répartition des dépenses en anticorps monoclonaux par les différents services utilisateurs

Service	Consommation en Acm (DA)
Oncologie	619874912,7
Rhumatologie	97435552,5
Neurologie	73412337,84
Dermatologie	2601732,4
Ophtalmologie	34695481
Total	828020016,4

La figure ci-dessous illustre la consommation en Acm par les différents services de l'unité Belloua durant l'année 2016.

Partie pratique

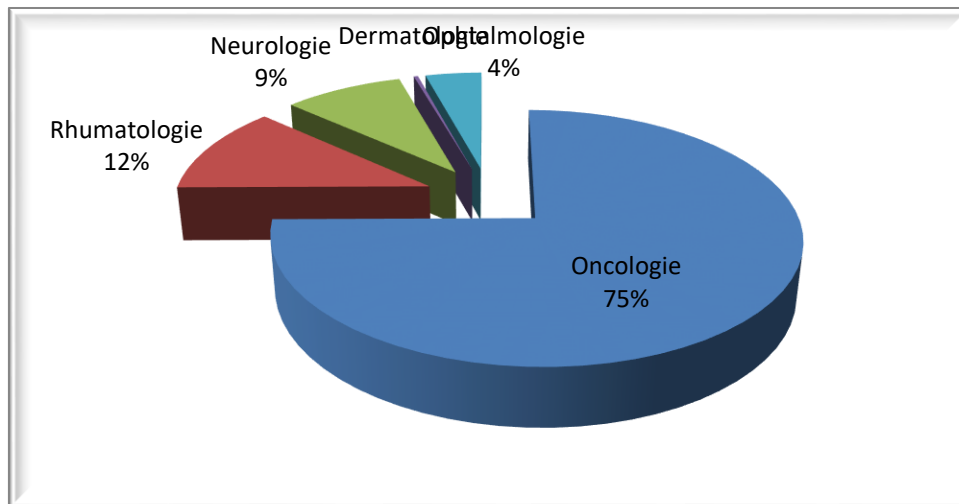


Figure 40: Répartition des dépenses en anticorps monoclonaux par les différents services utilisateurs

Le service d'oncologie médicale est de loin le premier service en matière des dépenses en Acm.

La consommation en Acm par l'hôpital Belloua durant l'année 2016 est de 828020016.4 DA. Sachant que le budget total de la pharmacie du CHU de Tizi-Ouzou est de 3300000000 DA

$$\rightarrow \text{Pourcentage des coûts des Acm} = \frac{828020016.4}{3300000000} * 100 = 25\%.$$

Le coût total des Acm utilisés à l'hôpital Belloua (année 2016) représente plus d'un quart du budget total alloué à la pharmacie du CHUTO

2.2. Evaluation des reliquats

L'évaluation des reliquats est faite en calculant pour chaque molécule, la différence en mg entre les quantités totales servies et les quantités (doses) totales prescrites. Cette différence est par la suite convertie en nombre d'unités (ou flacons) perdues dont le coût correspondant est calculé. Pour cela, nous avons choisi trois molécules : Bévacizumab, Cétuximab et Trastuzumab.

Les différentes données relevées sont insérées dans des tableaux, puis converties en graphes pour une meilleure représentation de la fluctuation des consommations.

Partie pratique

2.2.1. Les reliquats en mois de janvier

2.2.1.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 21: Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de janvier

Janvier 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/01/2016	/	/	/
	02/01/2016	2307	2400	93
	03/01/2016	4030	4000	00
	04/01/2016	360	400	40
	05/01/2016	1900	2000	100
	06/01/2016	1675	2000	325
	07/01/2016	285	400	115
	08/01/2016	/	/	/
	09/01/2016	1770	2000	230
	10/01/2016	3930	4000	70
	11/01/2016	450	400	00
	12/01/2016	300	400	100
	13/01/2016	2000	2000	00
	14/01/2016	1900	2000	100
	15/01/2016	/	/	/
	16/01/2016	412	400	00
	17/01/2016	3310	3600	290
	18/01/2016	1704	2000	296
	19/01/2016	1555	1600	45
	20/01/2016	835	800	00
	21/01/2016	1940	2000	60
	22/01/2016	/	/	/
	23/01/2016	2175	2400	225
	24/01/2016	4020	4000	00
	25/01/2016	780	800	20
	26/01/2016	2115	2400	285
	27/01/2016	2985	3200	215
	28/01/2016	1425	1600	175
	29/01/2016	/	/	/
	30/01/2016	1770	2000	230
31/01/2016	2720	2800	80	
Total	48653	51600	3094	

-Nombre de flacons délivrés : 129 flacons.

-Reliquats : $3094/400=7.73$ flacons.

Partie pratique

2.2.1.2. Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg

Tableau 22 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois de janvier

Janvier 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/01/2016	/	/	/
	02/01/2016	/	/	/
	03/01/2016	800	800	00
	04/01/2016	/	/	/
	05/01/2016	1795	1700	00
	06/01/2016	/	/	/
	07/01/2016	/	/	/
	08/01/2016	/	/	/
	09/01/2016	/	/	/
	10/01/2016	830	800	00
	11/01/2016	/	/	/
	12/01/2016	700	700	00
	13/01/2016	905	900	00
	14/01/2016	/	/	/
	15/01/2016	/	/	/
	16/01/2016	/	/	/
	17/01/2016	800	800	00
	18/01/2016	/	/	/
	19/01/2016	775	800	25
	20/01/2016	/	/	/
	21/01/2016	/	/	/
	22/01/2016	/	/	/
	23/01/2016	/	/	/
	24/01/2016	830	800	00
	25/01/2016	/	/	/
	26/01/2016	700	700	00
	27/01/2016	950	1000	50
	28/01/2016	680	700	20
	29/01/2016	/	/	/
	30/01/2016	/	/	/
31/01/2016	820	800	00	
Total	10585	10500	95	

-Nombre de flacons délivrés : 12 flacons de 500mg.
45 flacons de 100mg.

-Reliquats : $95/100=0,95$ flacon

Partie pratique

2.2.1.3. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 23 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de janvier

Janvier 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/01/2016	/	/	/
	02/01/2016	7660	7650	00
	03/01/2016	360	300	00
	04/01/2016	480	450	00
	05/01/2016	/	/	/
	06/01/2016	/	/	/
	07/01/2016	/	/	/
	08/01/2016	/	/	/
	09/01/2016	11826	11700	00
	10/01/2016	480	450	00
	11/01/2016	720	750	30
	12/01/2016	/	/	/
	13/01/2016	/	/	/
	14/01/2016	/	/	/
	15/01/2016	/	/	/
	16/01/2016	8236	8250	14
	17/01/2016	/	/	/
	18/01/2016	834	900	66
	19/01/2016	/	/	/
	20/01/2016	/	/	/
	21/01/2016	/	/	/
	22/01/2016	/	/	/
	23/01/2016	7876	7800	00
	24/01/2016	560	600	40
	25/01/2016	798	750	00
	26/01/2016	416	450	34
	27/01/2016	/	/	/
	28/01/2016	/	/	/
	29/01/2016	/	/	/
	30/01/2016	10594	10500	00
31/01/2016	750	750	00	
Total	51590	51300	184	

-Nombre de flacons servis : 342 flacons.

-Reliquats : $184/150=1.22$ flacons.

Partie pratique

2.2.2. Les reliquats en mois de février

2.2.2.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 24 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de février

Février 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/02/2016	630	800	170
	02/02/2016	2680	2800	120
	03/02/2016	1275	1200	00
	04/02/2016	1900	2000	100
	05/02/2016	/	/	/
	06/02/2016	3705	4000	295
	07/02/2016	2120	2000	00
	08/02/2016	2480	2800	320
	09/02/2016	2467	2800	333
	10/02/2016	1835	2000	165
	11/02/2016	/	/	/
	12/02/2016	/	/	/
	13/02/2016	4840	4800	00
	14/02/2016	4622	4800	178
	15/02/2016	/	/	/
	16/02/2016	1995	2000	5
	17/02/2016	1185	1200	15
	18/02/2016	1020	1200	180
	19/02/2016	/	/	/
	20/02/2016	2620	2800	180
	21/02/2016	2620	2800	180
	22/02/2016	1850	2000	150
	23/02/2016	/	/	/
	24/02/2016	2215	2400	185
	25/02/2016	2095	2000	00
	26/02/2016	/	/	/
	27/02/2016	2625	2800	175
	28/02/2016	1135	1200	65
29/02/2016	2317	2400	83	
Total	50231	52800	2899	

-Nombre de flacons délivrés : 132 flacons.

-Reliquats : $2899/400=7.24$ flacons.

Partie pratique

2.2.2.2. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 25 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de février

Février 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/02/2016	/	/	/
	02/02/2016	/	/	/
	03/02/2016	/	/	/
	04/02/2016	/	/	/
	05/02/2016	/	/	/
	06/02/2016	9460	9600	140
	07/02/2016	/	/	/
	08/02/2016	1220	1200	00
	09/02/2016	/	/	/
	10/02/2016	/	/	/
	11/02/2016	/	/	/
	12/02/2016	/	/	/
	13/02/2016	/	/	/
	14/02/2016	670	750	80
	15/02/2016	2118	2100	00
	16/02/2016	/	/	/
	17/02/2016	/	/	/
	18/02/2016	/	/	/
	19/02/2016	/	/	/
	20/02/2016	9912	9750	00
	21/02/2016	1430	1350	00
	22/02/2016	/	/	/
	23/02/2016	/	/	/
	24/02/2016	/	/	/
	25/02/2016	/	/	/
	26/02/2016	/	/	/
	27/02/2016	9976	10050	74
	28/02/2016	/	/	/
29/02/2016	1660	1650	00	
Total		36446	36450	294

-Nombre de flacons délivrés : 243 flacons.

-Reliquats : $294/150=1.96$ flacons.

Partie pratique

2.2.2.3. Cétuximab (Eribitux®) : 500mg et 100 mg

Tableau 26 : Reliquats journaliers de l'Eribitux® en mois de février

Février 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/02/2016	/	/	/
	02/02/2016	790	800	10
	03/02/2016	/	/	/
	04/02/2016	845	900	55
	05/02/2016	/	/	/
	06/02/2016	/	/	/
	07/02/2016	/	/	/
	08/02/2016	/	/	/
	09/02/2016	750	800	50
	10/02/2016	/	/	/
	11/02/2016	/	/	/
	12/02/2016	/	/	/
	13/02/2016	/	/	/
	14/02/2016	820	800	00
	15/02/2016	1550	1600	50
	16/02/2016	905	900	00
	17/02/2016	950	1000	50
	18/02/2016	/	/	/
	19/02/2016	/	/	/
	20/02/2016	/	/	/
	21/02/2016	830	800	0
	22/02/2016	845	900	55
	23/02/2016	/	/	/
24/02/2016	/	/	/	
25/02/2016	/	/	/	
26/02/2016	/	/	/	
27/02/2016	/	/	/	
28/02/2016	/	/	/	
29/02/2016	1550	1600	50	
Total	9835	10100	320	

-Nombre de flacons délivrés (500mg) : 15 flacons.

-Nombre de flacons délivrés (100mg) : 24 flacons.

- Reliquats : $320/100=3.2$ flacons à 100 mg.

Partie pratique

2.2.3. Les reliquats en mois de mars

2.2.3.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 27 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de mars

Mars 2016	Date	Q. prescrite	Q. Servie	Reliquat
	01/03/2016	1130	1200	70
	02/03/2016	1885	2000	115
	03/03/2016	/	/	/
	04/03/2016	/	/	/
	05/03/2016	4795	4800	05
	06/03/2016	4205	4400	195
	07/03/2016	/	/	/
	08/03/2016	2765	2800	35
	09/03/2016	2375	2400	25
	10/03/2016	1060	1200	140
	11/03/2016	/	/	/
	12/03/2016	2220	2400	180
	13/03/2016	1995	2000	05
	14/03/2016	500	800	300
	15/03/2016	1785	2000	215
	16/03/2016	2225	2400	175
	17/03/2016	3030	3200	170
	18/03/2016	/	/	/
	19/03/2016	3705	3600	00
	20/03/2016	1535	1600	65
	21/03/2016	/	/	/
	22/03/2016	4770	4800	30
	23/03/2016	650	800	150
	24/03/2016	800	800	00
	25/03/2016	/	/	/
	26/03/2016	4795	4800	05
	27/03/2016	3185	3200	15
	28/03/2016	2442	2400	00
	29/03/2016	3290	3200	00
	30/03/2016	2080	2400	320
31/03/2016	1425	1200	00	
Total	58647	60400	2215	

-Nombre de flacons délivrés : 151 flacons.

-Reliquats : $2215/400=5.53$ flacons.

Partie pratique

2.2.3.2. Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg

Tableau 28 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois de mars

Mars 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/03/2016	/	/	/
	02/03/2016	770	800	30
	03/03/2016	/	/	/
	04/03/2016	860	900	40
	05/03/2016	/	/	/
	06/03/2016	/	/	/
	07/03/2016	/	/	/
	08/03/2016	950	1000	50
	09/03/2016	950	1000	50
	10/03/2016	/	/	/
	11/03/2016	/	/	/
	12/03/2016	/	/	/
	13/03/2016	/	/	/
	14/03/2016	570	600	30
	15/03/2016	2375	2400	25
	16/03/2016	/	/	/
	17/03/2016	/	/	/
	18/03/2016	/	/	/
	19/03/2016	/	/	/
	20/03/2016	/	/	/
	21/03/2016	/	/	/
	22/03/2016	900	900	00
	23/03/2016	/	/	/
24/03/2016	/	/	/	
25/03/2016	/	/	/	
26/03/2016	/	/	/	
27/03/2016	830	800	00	
28/03/2016	700	700	00	
29/03/2016	1615	1600	00	
30/03/2016	/	/	/	
31/03/2016	950	1000	50	
Total	11470	11700	275	

-Nombre de flacons délivrés : 17 flacons de 500mg.

32 flacons de 100mg.

-Reliquats : $275/100=2.75$ flacons à 100 mg.

Partie pratique

2.2.3.3. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 29 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de mars

Mars 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/03/2016	/	/	/
	02/03/2016	/	/	/
	03/03/2016	/	/	/
	04/03/2016	/	/	/
	05/03/2016	9838	9750	00
	06/03/2016	1940	1500	00
	07/03/2016	2118	2100	00
	08/03/2016	/	/	/
	09/03/2016	/	/	/
	10/03/2016	/	/	/
	11/03/2016	/	/	/
	12/03/2016	9000	8850	00
	13/03/2016	1260	1200	00
	14/03/2016	/	/	/
	15/03/2016	1260	1200	00
	16/03/2016	/	/	/
	17/03/2016	/	/	/
	18/03/2016	/	/	/
	19/03/2016	11160	11100	00
	20/03/2016	536	600	64
	21/03/2016	1140	1200	60
	22/03/2016	/	/	/
	23/03/2016	/	/	/
24/03/2016	/	/	/	
25/03/2016	/	/	/	
26/03/2016	8414	8400	00	
27/03/2016	1090	1050	00	
28/03/2016	1764	1800	36	
29/03/2016	/	/	/	
30/03/2016	/	/	/	
31/03/2016	/	/	/	
Total	49520	48750	160	

-Nombre de flacons délivrés : 325 flacons.

-Reliquats : $160/150=1.06$ flacons.

Partie pratique

2.2.4. Les reliquats en mois d'avril

2.2.4.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 30 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois d'avril

Avril 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/04/2016	/	/	/
	02/04/2016	5070	5200	130
	03/04/2016	825	800	00
	04/04/2016	360	400	40
	05/04/2016	2445	2800	355
	06/04/2016	970	1200	230
	07/04/2016	1800	2000	200
	08/04/2016	/	/	/
	09/04/2016	3705	4000	295
	10/04/2016	735	800	65
	11/04/2016	1750	1600	00
	12/04/2016	2495	2800	305
	13/04/2016	1775	2000	225
	14/04/2016	3930	4000	70
	15/04/2016	/	/	/
	16/04/2016	3760	3600	00
	17/04/2016	3637	3600	00
	18/04/2016	1862	2000	138
	19/04/2016	3415	3200	00
	20/04/2016	2830	2800	00
	21/04/2016	1650	1600	00
	22/04/2016	/	/	/
	23/04/2016	5070	5200	130
	24/04/2016	/	/	/
	25/04/2016	/	/	/
	26/04/2016	965	1200	235
	27/04/2016	2010	2000	00
	28/04/2016	2587	2800	213
	29/04/2016	/	/	/
	30/04/2016	3450	3600	150
Total	57096	59200	2781	

-Nombre de Flacons délivrés : 148 flacons.

-Reliquats : $2781/400=6.95$ flacons.

Partie pratique

2.2.4.2. Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg

Tableau 31 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois d'avril

Avril 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/04/2016	/	/	/
	02/04/2016	/	/	/
	03/04/2016	/	/	/
	04/04/2016	/	/	/
	05/04/2016	1475	1500	25
	06/04/2016	/	/	/
	07/04/2016	/	/	/
	08/04/2016	/	/	/
	09/04/2016	/	/	/
	10/04/2016	830	900	70
	11/04/2016	1150	1600	50
	12/04/2016	1720	1700	00
	13/04/2016	/	/	/
	14/04/2016	950	1000	50
	15/04/2016	/	/	/
	16/04/2016	/	/	/
	17/04/2016	900	900	00
	18/04/2016	/	/	/
	19/04/2016	2470	2500	30
	20/04/2016	/	/	/
	21/04/2016	/	/	/
	22/04/2016	/	/	/
	23/04/2016	/	/	/
	24/04/2016	830	800	00
	25/04/2016	700	700	00
	26/04/2016	2430	2400	00
	27/04/2016	/	/	/
	28/04/2016	950	1000	50
	29/04/2016	/	/	/
	30/04/2016	/	/	/
Total	14405	15000	275	

-Nombre de flacons délivrés : 16 flacons de 500 mg.

70 flacons de 100mg.

-Reliquats : $275/100=2.75$ flacons à 100 mg.

Partie pratique

2.2.4.3. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 32 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois d'avril

Avril	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/04/2016	/	/	/
	02/04/2016	7996	7950	00
	03/04/2016	1344	1350	06
	04/04/2016	1590	1650	60
	05/04/2016	/	/	/
	06/04/2016	/	/	/
	07/04/2016	/	/	/
	08/04/2016	/	/	/
	09/04/2016	10380	10650	270
	10/04/2016	400	450	50
	11/04/2016	2236	2250	14
	12/04/2016	/	/	/
	13/04/2016	/	/	/
	14/04/2016	/	/	/
	15/04/2016	/	/	/
	16/04/2016	9494	9600	106
	17/04/2016	312	300	00
	18/04/2016	1510	1500	00
	19/04/2016	/	/	/
	20/04/2016	360	450	90
	21/04/2016	/	/	/
	22/04/2016	/	/	/
	23/04/2016	7370	7350	00
24/04/2016	840	900	60	
25/04/2016	996	1050	54	
26/04/2016	/	/	/	
27/04/2016	/	/	/	
28/04/2016	/	/	/	
29/04/2016	/	/	/	
30/04/2016	8746	9000	254	
Total	53574	54450	964	

-Nombre de flacons délivrés : 363 flacons.

-Reliquats : $964/150=6.42$ flacons.

Partie pratique

2.2.5. Les reliquats en mois de mai

2.2.5.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 33 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de mai

Mai 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/05/2016	/	/	/
	02/05/2016	/	/	/
	03/05/2016	/	/	/
	04/05/2016	650	800	150
	05/05/2016	3530	3600	70
	06/05/2016	/	/	/
	07/05/2016	3760	4000	240
	08/05/2016	1324	1600	276
	09/05/2016	500	800	300
	10/05/2016	2392	2400	8
	11/05/2016	2470	2800	330
	12/05/2016	2600	2800	200
	13/05/2016	/	/	/
	14/05/2016	5070	5200	130
	15/05/2016	900	800	00
	16/05/2016	/	/	/
	17/05/2016	1465	1600	135
	18/05/2016	970	1200	230
	19/05/2016	3416	3600	184
	20/05/2016	/	/	/
	21/05/2016	3705	3600	00
	22/05/2016	1100	1200	100
	23/05/2016	500	400	00
24/05/2016	5015	5200	185	
25/05/2016	570	800	230	
26/05/2016	2725	2800	75	
27/05/2016	/	/	/	
28/05/2016	2710	2800	90	
29/05/2016	2170	2400	230	
30/05/2016	750	800	50	
31/05/2016	1872	2000	218	
Total	50164	53200	3431	

-Nombre de flacons délivrés : 133 flacons.

- Reliquats : $3431/400=8.57$ flacons.

Partie pratique

2.2.5.2. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 34 : Reliquats annuels de l'Herceptin® en mois de mai

Mai 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/05/2016	/	/	/
	02/05/2016	2618	2700	182
	03/05/2016	/	/	/
	04/05/2016	/	/	/
	05/05/2016	/	/	/
	06/05/2016	/	/	/
	07/05/2016	11696	12000	304
	08/05/2016	870	900	30
	09/05/2016	1584	1650	16
	10/05/2016	/	/	/
	11/05/2016	/	/	/
	12/05/2016	/	/	/
	13/05/2016	/	/	/
	14/05/2016	3546	3450	00
	15/05/2016	378	450	72
	16/05/2016	990	1050	60
	17/05/2016	/	/	/
	18/05/2016	/	/	/
	19/05/2016	/	/	/
	20/05/2016	15673	15300	00
	21/05/2016	/	/	/
	22/05/2016	330	300	00
	23/05/2016	2371	2250	00
	24/05/2016	/	/	/
	25/05/2016	/	/	/
	26/05/2016	/	/	/
	27/05/2016	/	/	/
	28/05/2016	12048	12150	102
	29/05/2016	500	600	100
	30/05/2016	480	450	00
31/05/2016	/	/	/	
Total	53084	53250	866	

-Nombre de flacons délivrés : 355 flacons.

-Reliquats : $866/150=5.77$ flacons.

Partie pratique

2.2.5.3. Cétuximab (Erbitux®) 100 mg

Tableau 35 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® 100mg en mois de mai

Mai 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/05/2016	/	/	/
	02/05/2016	/	/	/
	03/05/2016	/	/	/
	04/05/2016	/	/	/
	05/05/2016	/	/	/
	06/05/2016	/	/	/
	07/05/2016	/	/	/
	08/05/2016	/	/	/
	09/05/2016	700	700	00
	10/05/2016	1710	1700	00
	11/05/2016	/	/	/
	12/05/2016	1695	1700	5
	13/05/2016	/	/	/
	14/05/2016	/	/	/
	15/05/2016	/	/	/
	16/05/2016	/	/	/
	17/05/2016	875	900	25
	18/05/2016	/	/	/
	19/05/2016	/	/	/
	20/05/2016	/	/	/
	21/05/2016	/	/	/
	22/05/2016	/	/	/
	23/05/2016	700	700	00
	24/05/2016	1800	1800	00
	25/05/2016	1460	1400	00
	26/05/2016	/	/	/
	27/05/2016	/	/	/
	28/05/2016	/	/	/
	29/05/2016	1810	1800	00
	30/05/2016	/	/	/
31/05/2016	1875	1900	15	
Total	12625	12600	45	

-Nombre de flacons servis (100mg) : 126 flacons.

-Reliquats: $45/100=0,45$ flacon.

Partie pratique

2.2.6. Les reliquats en mois de juin

2.2.6.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 36 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de juin

	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	Juin 2016	01/06/2016	2730	2800
02/06/2016		2540	2800	260
03/06/2016		/	/	/
04/06/2016		3370	3600	230
05/06/2016		/	/	/
06/06/2016		845	800	00
07/06/2016		2870	2800	00
08/06/2016		1365	1600	235
09/06/2016		2575	2800	225
10/06/2016		/	/	/
11/06/2016		2955	3200	245
12/06/2016		1935	2000	65
13/06/2016		/	/	/
14/06/2016		2192	2400	208
15/06/2016		2137	2000	00
16/06/2016		3194	3200	06
17/06/2016		/	/	/
18/06/2016		1585	1600	15
19/06/2016		1835	1600	00
20/06/2016		500	800	300
21/06/2016		1200	1200	00
22/06/2016		2070	2400	330
23/06/2016		2116	2000	00
24/06/2016		/	/	/
25/06/2016		4320	4400	80
26/06/2016		/	/	/
27/06/2016		345	400	55
28/06/2016		2562	2400	00
29/06/2016		1901	2000	99
30/06/2016		4270	4400	130
		Tota1	51412	53200

-Nombre de flacons délivrés : 133 flacons.

-Reliquats : $2553/400= 6.38$ flacons.

Partie pratique

2.2.6.2. Cétuximab (Erbitux®) 500 mg et 100 mg

Tableau 37 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en mois de juin

Juin 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/06/2016	/	/	/
	02/06/2016	805	800	00
	03/06/2016	/	/	/
	04/06/2016	/	/	/
	05/06/2016	830	800	00
	06/06/2016	1500	1500	00
	07/06/2016	1320	1400	80
	08/06/2016	648	700	52
	09/06/2016	910	900	00
	10/06/2016	/	/	/
	11/06/2016	/	/	/
	12/06/2016	950	1000	50
	13/06/2016	/	/	/
	14/06/2016	4025	4000	00
	15/06/2016	775	800	25
	16/06/2016	805	800	00
	17/06/2016	/	/	/
	18/06/2016	/	/	/
	19/06/2016	960	1000	40
	20/06/2016	/	/	/
	21/06/2016	770	800	30
	22/06/2016	1975	2000	25
	23/06/2016	800	800	00
24/06/2016	/	/	/	
25/06/2016	/	/	/	
26/06/2016	910	900	00	
27/06/2016	/	/	/	
28/06/2016	3265	3300	35	
29/06/2016	2329	2400	71	
30/06/2016	/	/	/	
Total1	23577	23900	408	

-Nombre de flacons délivrés : 16 flacons de 500mg.
159 flacons de 100mg.

-Reliquats : $408/100= 4.08$ flacons à 100 mg.

Partie pratique

2.2.6.3. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 38 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de juin

Juin 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/06/2016	420	450	30
	02/06/2016	/	/	/
	03/06/2016	/	/	/
	04/06/2016	8900	9000	100
	05/06/2016	500	450	00
	06/06/2016	1898	1950	132
	07/06/2016	/	/	/
	08/06/2016	/	/	/
	09/06/2016	/	/	/
	10/06/2016	/	/	/
	11/06/2016	9606	9600	00
	12/06/2016	330	300	00
	13/06/2016	2916	2850	00
	14/06/2016	/	/	/
	15/06/2016	/	/	/
	16/06/2016	/	/	/
	17/06/2016	/	/	/
	18/06/2016	11130	11400	270
	19/06/2016	378	450	72
	20/06/2016	2075	2100	25
	21/06/2016	/	/	/
	22/06/2016	420	450	30
	23/06/2016	/	/	/
	24/06/2016	/	/	/
	25/06/2016	9624	9450	00
	26/06/2016	978	1050	72
	27/06/2016	1760	1800	40
	28/06/2016	/	/	/
	29/06/2016	/	/	/
	30/06/2016	/	/	/
Tota1	50935	51300	771	

-Nombre de flacons délivrés : 342 flacons.

-Reliquats : $771/150=5.14$ flacons.

Partie pratique

2.2.7. Les reliquats en mois de juillet

2.2.7.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 39 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de juillet

Juillet 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/07/2016	/	/	/
	02/07/2016	2130	2000	00
	03/07/2016	900	800	00
	04/07/2016	900	1200	300
	05/07/2016	/	/	/
	06/07/2016	/	/	/
	07/07/2016	/	/	/
	08/07/2016	/	/	/
	09/07/2016	1935	2000	65
	10/07/2016	1635	1600	00
	11/07/2016	450	400	00
	12/07/2016	2967	2800	00
	13/07/2016	1880	2000	120
	14/07/2016	2450	2800	350
	15/07/2016	/	/	/
	16/07/2016	3150	3200	50
	17/07/2016	/	/	/
	18/07/2016	755	800	45
	19/07/2016	/	/	/
	20/07/2016	6075	6000	00
	21/07/2016	3385	3600	215
	22/07/2016	/	/	/
	23/07/2016	/	/	/
24/07/2016	2610	2400	00	
25/07/2016	1360	1200	00	
26/07/2016	4180	4000	00	
27/07/2016	1457	1600	143	
28/07/2016	960	1200	240	
29/07/2016	/	/	/	
30/07/2016	1585	1600	15	
31/07/2016	1687	2000	313	
Total	42450	43200	1856	

-Nombre de flacons délivrés : 108 flacons.

- Reliquats : $1856/400=4.64$ flacons

Partie pratique

2.2.7.2. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 40 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de juillet

Juillet 2016	Date	Q. prescrite	Q. servie	Reliquat
	01/07/2016	/	/	/
	02/07/2016	11162	11250	80
	03/07/2016	400	450	50
	04/07/2016	1670	1650	00
	05/07/2016	/	/	/
	06/07/2016	/	/	/
	07/07/2016	/	/	/
	08/07/2016	/	/	/
	09/07/2016	10414	10500	86
	10/07/2016	378	450	72
	11/07/2016	1638	1650	12
	12/07/2016	/	/	/
	13/07/2016	480	450	00
	14/07/2016	/	/	/
	15/07/2016	/	/	/
	16/07/2016	9652	9600	00
	17/07/2016	920	900	00
	18/07/2016	2242	2250	8
	19/07/2016	/	/	/
	20/07/2016	/	/	/
	21/07/2016	/	/	/
	22/07/2016	/	/	/
	23/07/2016	12098	12300	202
24/07/2016	/	/	/	
25/07/2016	2069	2100	31	
26/07/2016	/	/	/	
27/07/2016	/	/	/	
28/07/2016	/	/	/	
29/07/2016	/	/	/	
30/07/2016	12934	13050	116	
31/07/2016	1028	1050	22	
Total	67085	67650	687	

-Nombre de flacons délivrés : 451 flacons.

-Reliquats : $687/150=4.58$ flacons.

Partie pratique

2.2.7.3. Cétuximab (Erbitux®) 500mg et 100mg

Tableau 41 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en mois de juillet

Juillet 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/07/2016	/	/	/
	02/07/2016	/	/	/
	03/07/2016	1710	1700	00
	04/07/2016	/	/	/
	05/07/2016	/	/	/
	06/07/2016	/	/	/
	07/07/2016	/	/	/
	08/07/2016	/	/	/
	09/07/2016	/	/	/
	10/07/2016	1810	1800	00
	11/07/2016	2220	2220	00
	12/07/2016	850	900	50
	13/07/2016	1125	1100	00
	14/07/2016	1615	1600	00
	15/07/2016	/	/	/
	16/07/2016	/	/	/
	17/07/2016	/	/	/
	18/07/2016	/	/	/
	19/07/2016	900	900	00
	20/07/2016	375	400	25
	21/07/2016	950	1000	50
	22/07/2016	/	/	/
	23/07/2016	/	/	/
	24/07/2016	2525	2500	00
	25/07/2016	1200	1200	00
	26/07/2016	2410	2500	90
	27/07/2016	480	400	00
	28/07/2016	700	700	00
	29/07/2016	/	/	/
	30/07/2016	/	/	/
31/07/2016	500	500	00	
Total	19370	19420	215	

-Nombre de flacons délivrés (500mg) : 27 flacons.

-Nombre de flacons délivrés (100mg) : 69 flacons

-Reliquats: $215/100=2.15$ flacons à 100 mg.

Partie pratique

2.2.8. Les reliquats en mois d'août

2.2.8.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 42 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois d'août

Août 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/08/2016	2255	2400	145
	02/08/2016	2900	2800	00
	03/08/2016	2662	2800	140
	04/08/2016	4855	4800	00
	05/08/2016	/	/	/
	06/08/2016	3150	3200	50
	07/08/2016	/	/	/
	08/08/2016	890	800	00
	09/08/2016	2900	2800	00
	10/08/2016	2025	2000	00
	11/08/2016	2590	2800	210
	12/08/2016	/	/	/
	13/08/2016	2955	3200	245
	14/08/2016	2590	2800	210
	15/08/2016	1040	1200	160
	16/08/2016	1570	1600	30
	17/08/2016	1220	1200	00
	18/08/2016	2900	2800	00
	19/08/2016	/	/	/
	20/08/2016	1585	1600	15
	21/08/2016	1680	1600	00
	22/08/2016	2460	2400	00
	23/08/2016	4490	4400	00
	24/08/2016	487	400	00
	25/08/2016	3702	3600	00
	26/08/2016	/	/	/
	27/08/2016	1950	2000	50
	28/08/2016	540	800	260
	29/08/2016	340	400	60
	30/08/2016	4270	4400	130
31/08/2016	1955	2000	45	
Total	59961	60800	1750	

-Nombre de flacons délivrés : 152 flacons.

-Reliquats : $1750/400=4.3$ flacons.

Partie pratique

2.2.8.2. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 43 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois d'août

Août 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/08/2016	1956	1950	00
	02/08/2016	480	450	00
	03/08/2016	/	/	/
	04/08/2016	/	/	/
	05/08/2016	/	/	/
	06/08/2016	9451	9450	00
	07/08/2016	350	300	00
	08/08/2016	2522	2550	28
	09/08/2016	/	/	/
	10/08/2016	/	/	/
	11/08/2016	/	/	/
	12/08/2016	/	/	/
	13/08/2016	11280	11400	120
	14/08/2016	/	/	/
	15/08/2016	1650	1650	00
	16/08/2016	/	/	/
	17/08/2016	/	/	/
	18/08/2016	790	750	00
	19/08/2016	/	/	/
	20/08/2016	8894	8850	00
	21/08/2016	510	600	90
	22/08/2016	438	450	12
	23/08/2016	750	750	00
24/08/2016	1500	750	00	
25/08/2016	/	/	/	
26/08/2016	/	/	/	
27/08/2016	9624	9600	00	
28/08/2016	350	450	100	
29/08/2016	1560	1650	90	
30/08/2016	/	/	/	
31/08/2016	360	300	00	
Total	52465	51900	440	

-Nombre de flacons délivrés : 346 flacons.

-Reliquats : $440/150=2.93$ flacons.

Partie pratique

2.2.8.3. Cétuximab (Erbitux®) 500 mg

Tableau 44 : Reliquats journaliers de l'Erbitux® en moi d'août

Août 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/08/2016	/	/	/
	02/08/2016	900	1000	100
	03/08/2016	715	1000	285
	04/08/2016	870	1000	130
	05/08/2016	/	/	/
	06/08/2016	/	/	/
	07/08/2016	500	500	00
	08/08/2016	700	500	00
	09/08/2016	/	/	/
	10/08/2016	1990	2000	10
	11/08/2016	770	1000	230
	12/08/2016	/	/	/
	13/08/2016	/	/	/
	14/08/2016	500	500	00
	15/08/2016	/	/	/
	16/08/2016	5150	5000	00
	17/08/2016	500	500	00
	18/08/2016	/	/	/
	19/08/2016	/	/	/
	20/08/2016	2590	2500	00
	21/08/2016	900	1000	100
	22/08/2016	2340	2500	160
	23/08/2016	2270	2500	230
	24/08/2016	2025	2000	00
	25/08/2016	870	1000	130
	26/08/2016	/	/	/
	27/08/2016	/	/	/
	28/08/2016	2590	2500	00
	29/08/2016	/	/	/
	30/08/2016	2510	2500	10
31/08/2016	815	1000	175	
Total	28135	30500	1560	

-Nombre de flacons délivrés : 61 flacons.

-Reliquats : $1560/500=3.1$ flacons.

Partie pratique

2.2.9. Les reliquats en mois de septembre

2.2.9.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 45 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de septembre

Septembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/09/2016	2560	2800	240
	02/09/2016	/	/	/
	03/09/2016	2955	2800	00
	04/09/2016	2830	2800	00
	05/09/2016	900	1200	300
	06/09/2016	1000	1200	200
	07/09/2016	490	400	00
	08/09/2016	3250	3200	00
	09/09/2016	/	/	/
	10/09/2016	/	/	/
	11/09/2016	2025	2000	00
	12/09/2016	/	/	/
	13/09/2016	/	/	/
	14/09/2016	1913	2000	87
	15/09/2016	1945	2000	55
	16/09/2016	/	/	/
	17/09/2016	3535	3600	65
	18/09/2016	2325	2400	75
	19/09/2016	675	800	125
	20/09/2016	4720	4800	80
	21/09/2016	1505	1600	95
	22/09/2016	2800	2800	00
	23/09/2016	/	/	/
	24/09/2016	4245	4400	155
	25/09/2016	5402	5200	00
	26/09/2016	2995	3200	205
	27/09/2016	3180	3200	20
	28/09/2016	490	400	00
	29/09/2016	2225	2400	175
	30/09/2016	/	/	/
Total	53965	55200	1877	

-Nombre de flacons délivrés : 138 flacons

-Reliquats : $1877/400=4.69$ flacons.

Partie pratique

2.2.9.2. Cétuximab (Erbix®) 500 mg

Tableau 46 : Reliquats journaliers de l'Erbix® 500mg en mois de septembre

Septembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/09/2016	600	1000	400
	02/09/2016	/	/	/
	03/09/2016	/	/	/
	04/09/2016	/	/	/
	05/09/2016	1640	2000	360
	06/09/2016	2010	2000	00
	07/09/2016	1675	2000	325
	08/09/2016	900	1000	100
	09/09/2016	/	/	/
	10/09/2016	/	/	/
	11/09/2016	1360	1500	140
	12/09/2016	/	/	/
	13/09/2016	/	/	/
	14/09/2016	815	1000	185
	15/09/2016	/	/	/
	16/09/2016	/	/	/
	17/09/2016	/	/	/
	18/09/2016	1470	1500	30
	19/09/2016	850	1000	150
	20/09/2016	800	1000	200
	21/09/2016	/	/	/
	22/09/2016	2560	3000	440
	23/09/2016	/	/	/
	24/09/2016	/	/	/
	25/09/2016	780	1000	220
	26/09/2016	/	/	/
	27/09/2016	/	/	/
	28/09/2016	2195	2500	300
	29/09/2016	/	/	/
	30/09/2016	/	/	/
Total	17655	20500	2850	

-Nombre de flacons délivrés : 41 flacons.

-Reliquats : $2850/500 = 5.7$ flacons.

Partie pratique

2.2.9.3. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 47 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de septembre

Septembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/09/2016	/	/	/
	02/09/2016	/	/	/
	03/09/2016	11404	11400	00
	04/09/2016	/	/	/
	05/09/2016	/	/	/
	06/09/2016	/	/	/
	07/09/2016	/	/	/
	08/09/2016	/	/	/
	09/09/2016	/	/	/
	10/09/2016	/	/	/
	11/09/2016	/	/	/
	12/09/2016	/	/	/
	13/09/2016	/	/	/
	14/09/2016	/	/	/
	15/09/2016	/	/	/
	16/09/2016	/	/	/
	17/09/2016	/	/	/
	18/09/2016	/	/	/
	19/09/2016	/	/	/
	20/09/2016	/	/	/
	21/09/2016	/	/	/
	22/09/2016	/	/	/
	23/09/2016	/	/	/
	24/09/2016	12916	12900	00
	25/09/2016	/	/	/
	26/09/2016	828	900	72
	27/09/2016	/	/	/
	28/09/2016	360	300	00
	29/09/2016	/	/	/
	30/09/2016	/	/	/
Total	25508	25500	72	

-Nombre de flacons délivrés:170 flacons.

-Reliquats : $72/150=0,4$ flacon.

Partie pratique

2.2.9.4. Trastuzumab (Canmab®) 150 mg

Tableau 48 : Reliquats journaliers de Canmab® en mois de septembre

Septembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/09/2016	/	/	/
	02/09/2016	/	/	/
	03/09/2016	/	/	/
	04/09/2016	/	/	/
	05/09/2016	/	/	/
	06/09/2016	/	/	/
	07/09/2016	/	/	/
	08/09/2016	/	/	/
	09/09/2016	/	/	/
	10/09/2016	/	/	/
	11/09/2016	/	/	/
	12/09/2016	/	/	/
	13/09/2016	/	/	/
	14/09/2016	/	/	/
	15/09/2016	/	/	/
	16/09/2016	/	/	/
	17/09/2016	/	/	/
	18/09/2016	/	/	/
	19/09/2016	600	600	00
	20/09/2016	/	/	/
	21/09/2016	2120	2100	00
	22/09/2016	584	600	16
	23/09/2016	/	/	/
	24/09/2016	/	/	/
	25/09/2016	/	/	/
	26/09/2016	/	/	/
	27/09/2016	/	/	/
	28/09/2016	/	/	/
	29/09/2016	/	/	/
	30/09/2016	/	/	/
Total	3304	3300	16	

-Nombre de flacons délivrés : 22 flacons.

-Reliquats : $16/150=0,1$ flacon.

Partie pratique

2.2.10. Les reliquats en mois d'octobre

2.2.10.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 49 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois d'octobre

Octobre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/10/2016	1585	1600	15
	02/10/2016	3015	3200	185
	03/10/2016	/	/	/
	04/10/2016	2000	2000	00
	05/10/2016	487	400	00
	06/10/2016	3350	3600	250
	07/10/2016	/	/	/
	08/10/2016	1100	1200	100
	09/10/2016	1465	1600	135
	10/10/2016	975	1200	225
	11/10/2016	1760	1600	00
	12/10/2016	/	/	/
	13/10/2016	2640	2800	160
	14/10/2016	/	/	/
	15/10/2016	4290	4400	110
	16/10/2016	5275	5200	00
	17/10/2016	/	/	/
	18/10/2016	945	800	00
	19/10/2016	2285	2400	115
	20/10/2016	1535	1600	65
	21/10/2016	/	/	/
	22/10/2016	1585	1600	15
	23/10/2016	500	800	300
	24/10/2016	2550	2400	00
	25/10/2016	2590	2800	210
	26/10/2016	2615	2800	185
	27/10/2016	5360	5600	240
	28/10/2016	/	/	/
	29/10/2016	/	/	/
	30/10/2016	1595	1600	05
31/10/2016	600	800	200	
Total1	50102	52000	2515	

-Nombre de flacons délivrés : 130 flacons.

-Reliquats : $2515/400=6.28$ flacons

Partie pratique

2.2.10.2. Trastuzumab (Canmab®) 150 mg

Tableau 50 : Reliquats journaliers du Canmab® en mois d'octobre

Octobre 2016	Date	Q. prescrite	Q. Servie	Reliquat
	01/10/2016	/	/	/
	02/10/2016	/	/	/
	03/10/2016	/	/	/
	04/10/2016	/	/	/
	05/10/2016	/	/	/
	06/10/2016	/	/	/
	07/10/2016	/	/	/
	08/10/2016	/	/	/
	09/10/2016	/	/	/
	10/10/2016	450	450	00
	11/10/2016	/	/	/
	12/10/2016	/	/	/
	13/10/2016	/	/	/
	14/10/2016	/	/	/
	15/10/2016	/	/	/
	16/10/2016	/	/	/
	17/10/2016	/	/	/
	18/10/2016	/	/	/
	19/10/2016	/	/	/
	20/10/2016	/	/	/
	21/10/2016	/	/	/
	22/10/2016	/	/	/
	23/10/2016	/	/	/
	24/10/2016	760	750	00
	25/10/2016	450	450	00
	26/10/2016	/	/	/
	27/10/2016	/	/	/
	28/10/2016	/	/	/
	29/10/2016	/	/	/
	30/10/2016	/	/	/
31/10/2016	450	450	00	
Tota1	2110	2100	00	

-Nombre de flacons délivrés : 14 flacons.

-Reliquats : $00/150=00$ flacon.

Partie pratique

2.2.10.3. Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg

Tableau 51 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois d'octobre

Octobre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.Servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/10/2016	/	/	/
	02/10/2016	/	/	/
	03/10/2016	/	/	/
	04/10/2016	4130	4200	70
	05/10/2016	475	500	25
	06/10/2016	910	1000	90
	07/10/2016	/	/	/
	08/10/2016	/	/	/
	09/10/2016	/	/	/
	10/10/2016	800	1000	200
	11/10/2016	/	/	/
	12/10/2016	/	/	/
	13/10/2016	/	/	/
	14/10/2016	/	/	/
	15/10/2016	/	/	/
	16/10/2016	780	800	20
	17/10/2016	/	/	/
	18/10/2016	/	/	/
	19/10/2016	1125	1900	00
	20/10/2016	840	800	00
	21/10/2016	/	/	/
	22/10/2016	/	/	/
	23/10/2016	1630	1600	00
24/10/2016	/	/	/	
25/10/2016	800	800	00	
26/10/2016	370	400	30	
27/10/2016	1700	1700	00	
28/10/2016	/	/	/	
29/10/2016	/	/	/	
30/10/2016	1430	1400	00	
31/10/2016	900	900	00	
Total	15890	17000	435	

-Nombre de flacons délivrés : 28 flacons de 500mg.

30 flacons de 100mg.

-Reliquats : $435/100=4.35$ flacons (de 100mg).

Partie pratique

2.2.10.4. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 52 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois d'octobre

Octobre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/10/2016	11200	11250	50
	02/10/2016	330	300	00
	03/10/2016	/	/	/
	04/10/2016	/	/	/
	05/10/2016	900	900	00
	06/10/2016	/	/	/
	07/10/2016	/	/	/
	08/10/2016	10606	10650	44
	09/10/2016	860	900	40
	10/10/2016	/	/	/
	11/10/2016	/	/	/
	12/10/2016	/	/	/
	13/10/2016	/	/	/
	14/10/2016	/	/	/
	15/10/2016	11458	11400	00
	16/10/2016	/	/	/
	17/10/2016	/	/	/
	18/10/2016	/	/	/
	19/10/2016	360	300	00
	20/10/2016	/	/	/
	21/10/2016	/	/	/
	22/10/2016	10118	10200	82
	23/10/2016	/	/	/
	24/10/2016	678	750	72
	25/10/2016	/	/	/
	26/10/2016	480	450	00
	27/10/2016	/	/	/
	28/10/2016	/	/	/
	29/10/2016	/	/	/
	30/10/2016	/	/	/
31/10/2016	/	/	/	
Total	46990	47100	288	

-Nombre de flacons délivrés : 314 flacons.

-Reliquats : $314/150=1.92$ flacons.

Partie pratique

2.2.11. Les reliquats en mois de novembre

2.2.11.1. Trastuzumab (Canmab®) 150 mg

Tableau 53 : Reliquats journaliers de Canmab® en mois de novembre

Novembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/11/2016	/	/	/
	02/11/2016	/	/	/
	03/11/2016	438	450	12
	04/11/2016	/	/	/
	05/11/2016	/	/	/
	06/11/2016	/	/	/
	07/11/2016	/	/	/
	08/11/2016	/	/	/
	09/11/2016	/	/	/
	10/11/2016	/	/	/
	11/11/2016	/	/	/
	12/11/2016	/	/	/
	13/11/2016	/	/	/
	14/11/2016	400	450	50
	15/11/2016	/	/	/
	16/11/2016	/	/	/
	17/11/2016	/	/	/
	18/11/2016	/	/	/
	19/11/2016	/	/	/
	20/11/2016	560	600	40
	21/11/2016	1524	1500	00
	22/11/2016	/	/	/
	23/11/2016	440	450	10
	24/11/2016	438	450	12
	25/11/2016	/	/	/
	26/11/2016	/	/	/
	27/11/2016	/	/	/
	28/11/2016	/	/	/
	29/11/2016	/	/	/
	30/11/2016	/	/	/
Total	3800	3900	124	

-Nombre de flacons délivrés : 26 flacons

-Reliquats : $124/150=0,82$ flacon.

Partie pratique

2.2.11.2. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 54 : Reliquats journaliers de l'Herceptin® en mois de novembre

Novembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/11/2016	/	/	/
	02/11/2016	11326	11400	74
	03/11/2016	/	/	/
	04/11/2016	/	/	/
	05/11/2016	/	/	/
	06/11/2016	/	/	/
	07/11/2016	/	/	/
	08/11/2016	/	/	/
	09/11/2016	300	300	00
	10/11/2016	1038	1050	12
	11/11/2016	/	/	/
	12/11/2016	/	/	/
	13/11/2016	/	/	/
	14/11/2016	984	1050	66
	15/11/2016	522	600	78
	16/11/2016	480	450	00
	17/11/2016	/	/	/
	18/11/2016	/	/	/
	19/11/2016	10992	10950	00
	20/11/2016	/	/	/
	21/11/2016	/	/	/
	22/11/2016	/	/	/
	23/11/2016	/	/	/
	24/11/2016	/	/	/
	25/11/2016	/	/	/
	26/11/2016	10076	10050	00
	27/11/2016	/	/	/
	28/11/2016	450	450	00
	29/11/2016	/	/	/
	30/11/2016	/	/	/
Total	36168	36300	230	

-Nombre de flacons délivrés : 242 flacons.

-Reliquats : $230/150=1.53$ flacons.

Partie pratique

2.2.11.3. Bévacicumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 55 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de novembre

Novembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/11/2016	/	/	/
	02/11/2016	3300	3200	00
	03/11/2016	2110	2400	290
	04/11/2016	/	/	/
	05/11/2016	3210	3200	00
	06/11/2016	1460	1600	140
	07/11/2016	1845	2000	155
	08/11/2016	2900	2800	00
	09/11/2016	1865	2000	135
	10/11/2016	460	800	340
	11/11/2016	/	/	/
	12/11/2016	1585	1600	15
	13/11/2016	2030	2000	00
	14/11/2016	3534	3600	66
	15/11/2016	5075	5200	125
	16/11/2016	600	800	200
	17/11/2016	2935	2800	00
	18/11/2016	/	/	/
	19/11/2016	1100	1200	100
	20/11/2016	300	400	100
	21/11/2016	1060	1200	140
	22/11/2016	1600	1600	00
	23/11/2016	2205	2400	195
	24/11/2016	2655	2800	145
	25/11/2016	/	/	/
	26/11/2016	4290	4400	110
	27/11/2016	2420	2400	00
	28/11/2016	390	400	10
	29/11/2016	4450	4400	00
	30/11/2016	1210	1200	00
Total	54589	56400	2266	

-Nombre de flacons délivrés : 141 flacons.

-Reliquats : $2266/400=5.66$ flacons.

Partie pratique

2.2.11.4. Cétuximab (Erbix®) 500mg et 100 mg

Tableau 56 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois de novembre

Novembre 2016	Date	Q. prescrite	Q. servie	Reliquat
	01/11/2016	/	/	/
	02/11/2016	2100	2100	00
	03/11/2016	/	/	/
	04/11/2016	/	/	/
	05/11/2016	/	/	/
	06/11/2016	1490	1500	10
	07/11/2016	880	900	20
	08/11/2016	3190	3200	10
	09/11/2016	/	/	/
	10/11/2016	800	800	00
	11/11/2016	/	/	/
	12/11/2016	/	/	/
	13/11/2016	/	/	/
	14/11/2016	/	/	/
	15/11/2016	2350	2500	150
	16/11/2016	2905	2900	00
	17/11/2016	/	/	/
	18/11/2016	/	/	/
	19/11/2016	/	/	/
	20/11/2016	980	800	00
	21/11/2016	/	/	/
	22/11/2016	1600	1600	00
	23/11/2016	720	700	00
	24/11/2016	/	/	/
	25/11/2016	/	/	/
	26/11/2016	/	/	/
	27/11/2016	/	/	/
	28/11/2016	2600	2550	50
	29/11/2016	/	/	/
	30/11/2016	2350	2300	00
Total	21965	21850	240	

-Nombre de flacons délivrés 500mg : 36 flacons.

-Nombre de flacons délivrés 100mg : 39 flacons

-Reliquats : $240/100=2.4$ flacons (de 100mg).

Partie pratique

2.2.12. Les reliquats en mois de décembre

2.2.12.1. Bévacizumab (Avastin®) 400 mg

Tableau 57 : Reliquats journaliers de l'Avastin® en mois de décembre

Décembre 2016	Date	Q. prescrite	Q. servie	Reliquat
	01/12/2016	/	/	/
	02/12/2016	/	/	/
	03/12/2016	1585	1600	15
	04/12/2016	3887	4000	113
	05/12/2016	4695	4800	105
	06/12/2016	1920	2000	80
	07/12/2016	/	/	/
	08/12/2016	5520	5600	80
	09/12/2016	/	/	/
	10/12/2016	/	/	/
	11/12/2016	1680	2000	320
	12/12/2016	/	/	/
	13/12/2016	3450	3600	150
	14/12/2016	2850	2800	00
	15/12/2016	1210	1200	00
	16/12/2016	/	/	/
	17/12/2016	4065	4400	335
	18/12/2016	1960	2000	40
	19/12/2016	1400	1600	200
	20/12/2016	2430	2800	370
	21/12/2016	1615	1600	00
	22/12/2016	1760	2000	240
	23/12/2016	/	/	/
	24/12/2016	1585	1600	15
	25/12/2016	1890	2000	110
	26/12/2016	2560	2800	240
	27/12/2016	2545	2800	255
	28/12/2016	600	800	200
	29/12/2016	3615	3600	00
	30/12/2016	/	/	/
31/12/2016	/	/	/	
Total	52822	55600	2868	

-Nombre de flacons délivrés : 139 flacons.

-Reliquats : $2868/400=7.17$ flacons.

Partie pratique

2.2.12.2. Trastuzumab (Canmab®) 150 mg

Tableau 58 : Reliquats journaliers du Canmab® en mois de décembre

Décembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/12/2016	/	/	/
	02/12/2016	/	/	/
	03/12/2016	/	/	/
	04/12/2016	/	/	/
	05/12/2016	348	450	102
	06/12/2016	/	/	/
	07/12/2016	/	/	/
	08/12/2016	/	/	/
	09/12/2016	/	/	/
	10/12/2016	/	/	/
	11/12/2016	888	900	12
	12/12/2016	/	/	/
	13/12/2016	400	450	50
	14/12/2016	1260	1200	00
	15/12/2016	784	750	00
	16/12/2016	/	/	/
	17/12/2016	1800	1800	00
	18/12/2016	/	/	/
	19/12/2016	/	/	/
	20/12/2016	/	/	/
	21/12/2016	/	/	/
	22/12/2016	/	/	/
	23/12/2016	/	/	/
	24/12/2016	/	/	/
	25/12/2016	/	/	/
	26/12/2016	1116	1050	00
	27/12/2016	/	/	/
	28/12/2016	720	750	30
	29/12/2016	/	/	/
	30/12/2016	/	/	/
31/12/2016	400	450	50	
Total	7716	7800	244	

-Nombre de flacons délivrés : 52 flacons.

-Reliquats : $244/150=1.62$ flacons.

Partie pratique

2.2.12.3. Cétuximab (Erbix®) 500 mg et 100 mg

Tableau 59 : Reliquats journaliers de l'Erbix® en mois de décembre

Décembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/12/2016	/	/	/
	02/12/2016	/	/	/
	03/12/2016	/	/	/
	04/12/2016	1100	1100	00
	05/12/2016	/	/	/
	06/12/2016	1600	1600	00
	07/12/2016	475	500	25
	08/12/2016	/	/	/
	09/12/2016	/	/	/
	10/12/2016	/	/	/
	11/12/2016	/	/	/
	12/12/2016	/	/	/
	13/12/2016	/	/	/
	14/12/2016	2140	2100	00
	15/12/2016	/	/	/
	16/12/2016	/	/	/
	17/12/2016	/	/	/
	18/12/2016	770	800	30
	19/12/2016	700	700	00
	20/12/2016	3084	3100	16
	21/12/2016	450	500	50
	22/12/2016	/	/	/
	23/12/2016	/	/	/
	24/12/2016	/	/	/
	25/12/2016	400	400	00
	26/12/2016	/	/	/
	27/12/2016	/	/	/
	28/12/2016	775	800	25
	29/12/2016	/	/	/
	30/12/2016	/	/	/
31/12/2016	/	/	/	
Total		11494	11600	146

-Nombre de flacons délivrés : 16 flacons de 500mg.

36 flacons de 100mg.

-Reliquats : $146/100=1.46$ flacons à 100mg.

Partie pratique

2.2.12.4. Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg

Tableau 60 : Reliquats journaliers de l'Herceptin en mois de décembre

Décembre 2016	Date	Q.prescrite(mg)	Q.servie(mg)	Reliquat(mg)
	01/12/2016	336	450	114
	02/12/2016	/	/	/
	03/12/2016	11898	11850	00
	04/12/2016	/	/	/
	05/12/2016	690	600	00
	06/12/2016	/	/	/
	07/12/2016	/	/	/
	08/12/2016	430	450	20
	09/12/2016	/	/	/
	10/12/2016	9196	9300	104
	11/12/2016	/	/	/
	12/12/2016	/	/	/
	13/12/2016	/	/	/
	14/12/2016	/	/	/
	15/12/2016	/	/	/
	16/12/2016	/	/	/
	17/12/2016	10350	10350	00
	18/12/2016	/	/	/
	19/12/2016	/	/	/
	20/12/2016	/	/	/
	21/12/2016	/	/	/
	22/12/2016	366	450	84
	23/12/2016	/	/	/
24/12/2016	10242	10350	108	
25/12/2016	/	/	/	
26/12/2016	/	/	/	
27/12/2016	/	/	/	
28/12/2016	426	450	24	
29/12/2016	/	/	/	
30/12/2016	/	/	/	
31/12/2016	9974	9900	00	
Total	53908	54150	454	

-Nombres de flacons délivrés : 361 flacons.

-Reliquats : $454/150=3.02$ flacons.

Partie pratique

2.2.13. Le reliquat annuel

Le tableau ci-dessous résume les reliquats annuels en Acm ainsi que leur coût (en DA et en Centimes) à Belloua durant l'année 2016.

Tableau 61 : Reliquats annuels en Acm (Belloua 2016)

Produit	Reliquats (mg)	Reliquats (nbr d'unités)	Coût du reliquat perdu (DA)	Coût du reliquat (centimes)
Avastin 400 mg	30105	75.26	15314689,7	Plus de 1.5 milliard
Herceptin 150 mg	5410	36.06	1965663,99	Plus de 196.5 millions
CANMAb 150 mg	384	02.56	90872,65	Plus de 9 millions
Erbix 500 mg	4410	8.82	1463798,33	Plus de 146 millions
Erbix 100 mg	2454	24.54	696135,75	Plus de 69 millions
Total	/	/	19531160,42	Environ 2 milliards

La consommation totale des 5 molécules est de 611614339,05 DA.

Les reliquats sont estimés à 19531160,42 DA.

Le % des reliquats est de : $19531160,42/611614339,05 * 100 = 3.19 \%$

Partie pratique

La figure ci-dessous représente les pourcentages rapportés aux coûts des reliquats des Acm utilisés durant l'année 2016.

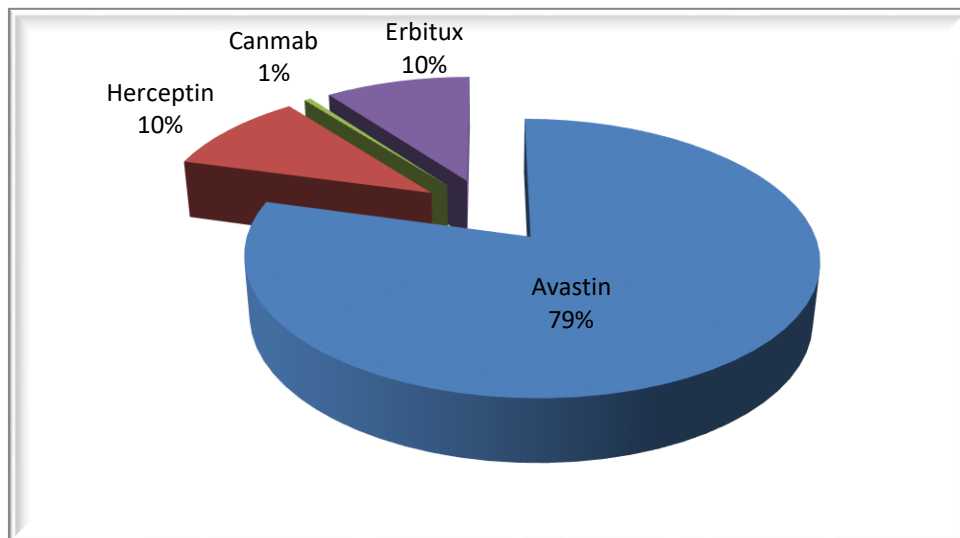


Figure 41: Pourcentages des coûts rapportés aux coûts des reliquats des Acm utilisés durant l'année 2016

L'Avastin occupe environ 80% des pertes annuelles liées aux reliquats. Ceci est dû, d'une part, à son prix élevé et d'autre part, à l'absence de faibles dosages nécessaires pour l'ajustement des doses prescrites.

Conclusion

L'utilisation des AcM est en plein essor, ils occupent une place considérable dans le traitement standard de nombreuses pathologies. Actuellement, les médecins ont tendance à préférer ces biomédicaments pour la prise en charge de leurs patients. A l'unité Belloua du CHUTO, cinq services utilisent 11 molécules différentes : service d'oncologie médicale (Bévacizumab, Cétuximab, Trastuzumab, Panitumumab et Dénozumab), service de rhumatologie (Adalimumab, Rituximab, Infliximab et Etanercept), service de neurologie (Rituximab et Natalizumab), service de dermatologie (Adalimumab) et ophtalmologie (Ranibizumab).

Durant l'année 2016, les AcM voient leur consommation augmenter considérablement jusqu'à atteindre 828020016,40 DA, représentant environ 25% du budget total du CHUTO alloué aux médicaments. Le service d'oncologie est le service le plus consommateur (75% des dépenses en AcM), avec en première place le Bévacizumab suivi du Trastuzumab. Vu l'onérosité de ces molécules, les médecins sont appelés à un respect stricte de leurs indications thérapeutiques et privilégier les biosimilaires (si disponibles) du fait de leurs prix relativement faibles par rapport aux molécules mères de référence.

Les reliquats semblent être inévitables même avec le système de cumul des doses journalières adaptées par les pharmaciens. Nous avons enregistré pour trois molécules seulement des pertes qui s'élèvent à 2 milliards de centimes durant une année (Avastin® représente 79% de ces dernières). Il est à noter que les reliquats sont d'autant plus importants lorsque le dosage du flacon est plus élevé, et que leur impact n'est pas uniquement économique, mais il est aussi écologique, lié à l'élimination dans la nature de déchets cytotoxiques. Dans ce cas, l'acquisition d'autres dosages plus adéquats disponibles sur le marché, ainsi que la mise en place d'une unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques pourront minimiser ces pertes.

La majorité des schémas thérapeutiques par le biais des AcM sont cycliques. Nous avons constaté plusieurs ruptures de stock au cours de l'année 2016, cela a eu un impact direct à la fois sur la gestion de cette classe (lorsqu'il y'a une rupture dans un mois, le mois suivant demande la couverture d'un nombre plus élevé de patients) et probablement sur l'effet thérapeutique attendu. Pour y remédier, il est nécessaire de revoir le système de prévision en matière de médicaments (faire des commandes largement suffisantes pour couvrir une longue durée de traitement) et de proposer des solutions pour l'approvisionnement (par exemple : la

décentralisation de la fourniture en produits pharmaceutiques détenue actuellement par la PCH).

En termes de toxicité, il existe peu de données sur d'éventuels effets délétères des Acm liés à une exposition professionnelle ou à leur consommation. Néanmoins, des mesures de prévention s'imposent par l'installation d'une unité de reconstitution des cytotoxiques. Aussi il faut développer de nouvelles classes d'Ac pour permettre des stratégies de multithérapies ou de substitution d'un Ac par un autre en cas d'inefficacité ou d'intolérance ; ex : IgA (la totalité des Ac utilisés à l'heure actuelle sont de type IgG).

L'économie des thérapies ciblées y compris celle des Acm est radicalement différente de l'économie des thérapies classiques. Elle est caractérisée par des coûts de recherche et de développement élevés, ainsi que par la restriction du marché qui réduit les possibilités d'économie d'échelle, ce qui engendre le maintien des prix de ces molécules durablement élevés. Donc il est indispensable de mettre en cohérence l'environnement économique et industriel afin d'ouvrir des horizons vers une production nationale des biosimilaires et répondre avec efficacité aux besoins du marché.

Le pharmacien est appelé à la gestion rationnelle de la pharmacie hospitalière y compris la gestion de ces molécules excessivement chères. Cependant, il n'existe pas de statut de pharmacien hospitalier en Algérie. De ce fait, une réforme s'avère nécessaire que ce soit au cursus de l'étudiant ou par l'orientation vers une spécialité à part entière de « pharmacie hospitalière ». Il est aussi impératif de revoir la place de la pharmacie dans l'organigramme hospitalier, de réorganiser son fonctionnement et de mettre en place les moyens nécessaires au bon déroulement de ses différentes activités.

Pour conclure, le nombre d'antigènes pouvant être ciblés par les Acm est potentiellement infini. Cette nouvelle classe devrait devenir incontournable dans la prochaine décennie et couvrir de nombreux champs de la médecine. Ainsi le rêve de Paul Ehrlich pourrait probablement se réaliser : les Acm deviendront alors des « Balles magiques » au service de l'humanité.

Références bibliographiques

- [1] Douzidia A, Fraoui A. La consommation de médicaments en Algérie [Mémoire]. Blida : Université de Saad Dahleb ; 2012.
- [2] Emmanuel Delannoy. Biotechnologie et développement durable. Thèse professionnelle de Mastère Spécialisé MIQE disponible sur : <http://www.youscribe.com/BookReader/Index/546541?documentId=517661>
- [3] Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) «biotechnologie, agriculture et alimentation», Editions OCDE, 28-7-1992 accessible sur le site OCDE (<http://www.oecd.org/document/41/0,334>).
- [4] Marquet P, Pierre-Henry L, Fabrice B, Véronique A, Pascale A, Béatrice C, et al. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? *Thérapie*. Janv-Fév 2015; 70 (1) : 1-10.
- [5] Encyclopédie Larousse médical en ligne - thérapie ciblée. Disponible sur : http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/th%C3%A9rapie_cibl%C3%A9e/185367
- [6] Prin-Mathieu C, Aguilar P, Béné MC. Faure G, Kolopp-Sarda NM. Anticorps monoclonaux, anticorps thérapeutiques. *Rev. fr. lab.* Nov 2003, 357 : 31-39.
- [7] Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB. Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody *Transplantation*. 1981; 32: 535-539.
- [8] Schroff RW, Foon KA, Beatty SM et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* . 1985 ; 45: 879-885.
- [9] Sullivan M, Kaur K, Pauli N, Wilson PC. Harnessing the immune system's arsenal: producing human monoclonal antibodies for therapeutics and investigating immune responses. Image disponible sur <http://www.f1000.com/reports/b/3/17>
- [10] Koolman J, Rohn Kh. Atlas de poche de biochimie. Deuxième édition. Paris : Flammarion ; 2002.
- [11] HORDE.P en collaboration avec les professionnels de santé. Anticorps monoclonaux- Définition. *Santé médecine.net*. juin 2014.
- [12] MILLER RA, LEVY R. Response of cutaneous T cell lymphoma to therapy with hydromonoclonal antibody. *Lancet* 1981; 2: 226-230.
- [13] Al Saati T, Brousset P. Données récentes sur la production d'anticorps monoclonaux à visée diagnostique en histopathologie. *Rev. francoph. lab.* Jan 2010 ; 418 : 51-55.
- [14] Letonturier P. Immunologie générale. 8^{ème} édition. Paris : Masson ; 2007.
- [15] Les étudiants du Comité Editorial. Le renouveau des anticorps monoclonaux. *Journal Scientifique Biologie René Descartes*. Sept 2002 ; 1 : 3-8.
- [16] Mahmoud H. Les anticorps monoclonaux : applications thérapeutiques [Thèse]. Rabat : Université Mohammed V ; 2014.

- [17] Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods*. 2005 ; 36: 3-10.
- [18] Nouar SC. Les anticorps monoclonaux comme biosimilaires thérapeutiques: Cibles, modes d'action et aspects pharmaco-économiques [Thèse]. Grenoble : Université Joseph Fourier ; 2015.
- [19] Guillaume M, Schmit A, Moille M. L'expansion du secteur européen des anticorps monoclonaux : Exemple des anticorps dirigés contre le cancer. *Etude sectorielle*. 26 Juin 2007 ; 1-43. Disponible <http://docplayer.fr/>
- [20] Ait Mebarek M. Nouvelles approches méthodologiques pour l'obtention d'anticorps monoclonaux humains [Thèse]. Paris : Université Paris-sud; 2009 – 2012
- [21] Desgranges C. Anticorps monoclonaux et thérapeutiques. *Pathologie et biologie*. 2004 ; 52 :351-364.
- [22] Cao Y, Iam L. Bispecific antibody conjugates in therapeutics. *Adv Drug Delivery Rev*. 2003; 55:171-197.
- [23] Strachan T, Read A. Thérapie génique et autres approches thérapeutiques de génétique moléculaire. *Génétique moléculaire humaine*. 4^{ème} édition. Paris : Coédition Medecine Sciences Publications ; 2012.
- [24] Watkins NA, Ouwehand WH. Introduction to antibody engineering and phage display. *Vox Sang* 2000; 78:72-9.
- [25] A.J. Scheen. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*. 2009; 64 : 244-247.
- [26] Baty D, Chames P. Le point sur les anticorps autorisés en imagerie et en immunothérapie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2006 ; 21 : 255-263.
- [27] El aachab M. LES Thérapies ciblées et leur place en onco-hématologie [Thèse]. Rabat : Université Mohammed V ; 2016.
- [28] Schindele A. Les anticorps monoclonaux, de la production à l'utilisation en oncologie [Thèse]. Nancy : Université Henri Poincare - Nancy 1 ; 2009.
- [29] Lathieule S. Culture cellulaire: Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques [en ligne] consulté le 11/12/2016. Disponible sur <http://www.industrie.com/pharma/culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques,39248>.
- [30] Reichert JM, Rosensweig CJ, Faden LB, Dewitz MC. Monoclonal antibody success in the clinic. *Nat.Biotechnol*. 2005 ; 23:1073-1078.
- [31] Paintaud G, Lejarre F, Ternant D, Goupille P, Watier H. Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure. *Thérapie*. Jan-Fév 2009 ; 64 (1) : 1-7.
- [32] Paintaud G. Les anticorps thérapeutiques sont-ils des médicaments comme les autres ? [en ligne]. Dec 2015 [consulté le 12/12/2016] ; 36 : 1-3. Disponible sur SciencesDirect.com.

- [33] Lipman NS, Jackson LR, Trudel LJ, et al. Monoclonal versus polyclonal antibodies : Distinguishing characteristics, applications, and information sources. *ILAR J.* 2005 ; 46 : 258-268.
- [34] Olivier S, Mehtali M. Alternative production systems of monoclonal antibodies. *Med Sci. Paris.* 2009; 25: 1163-1168.
- [35] Site officiel du CHU de Tizi-Ouzou. Présentation du centre Hospitalo-universitaire. [En ligne].2014. [Mis à jour 2014 ; consulté le 11mars 2017].Disponible sur : chuto.dz.
- [36] Bouzid K, Bedairia N, Marty M. Anticorps monoclonaux thérapeutiques en cancérologie [en ligne]. 2012 [consulté le 01/01/2017] ; 60 : 223-228. Disponible sur ScienceDirect.com
- [37] Dupont C, Madeleine-Chambrin I, Faure P. Bonnes pratiques d'administration des anticorps monoclonaux. *J Pharm Clin Déc* 2008 ; 27 (4) : 205-9.
- [38] Paintaud G, Lejarre F, Ternant D, Goupille P, Watier H. Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure. *Thérapie.* Jan-Fév 2009 ; 64 (1) : 1-7.
- [39] Kaplon H, Carnoy C. Acthera .*Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique* .Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.Mars 2015.
- [40] Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis, *Lancet* 2002; 359(9306): 540-1.
- [41] News Medical.Pharmacologie d'infliximab.[En ligne].2016. [Mis à jour 2016 ; consulté le 25 décembre2016].Disponible sur : <http://www.news-medical.net>
- [42] Dubé PE, Punit S, Polk DB. Redeeming an old foe: protective as well as pathophysiological roles for tumor necrosis factor in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 ; 308: 161-170.
- [43] Vidal (La base de données en ligne des prescripteurs libéraux) en ligne. [En ligne].2016. [Mis à jour 2017 ; consulté le 31janvier 2017].Disponible sur : www.vidal.fr
- [44] Sandrine D. Marqueurs moléculaires et thérapies ciblées : exemple des mutations de l'*EGFR* et de *KRAS* comme marqueurs prédictifs de réponse aux agents ciblant l'*EGFR* [thèse] Grenoble : Université Joseph Fourier ; 2009.
- [45] Paller CJ, Carducci MA, Philips GK.Management of bone metastases in refractory prostate cancer--role of denosumab. *Clin Interv Aging.* 2012; 7:363-372.
- [46] Vermersch P, Zéphir H. Immunosuppression par anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol.* 2007 ; 163 (6-7) : 682-687.
- [47] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point « Utilisation de la spécialité TYSABRI 300mg dans le traitement de la Sclérose En Plaques ». Jan 2011. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/TYSABRI-R-300-mgnatalizumab-utilisation-de-la-specialite-dans-le-traitement-de-la-sclerose-en-plaques>Mise-au-point.
- [48] <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1470204509701615-gr1.jpg>

[49] Kruser TJ, Armstrong EA, Ghia AJ, Shyhmin H, Wheeler DL, Radinsky R, et al. Augmentation of radiation response by panitumumab in models of upper aerodigestive tract cancer: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2008; 2 (72): 534-542.

[50] Peters DS, Betticher C. Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules. *Rev Med Suisse*. 2009 ; 5 : 1096-101

[51] Bayer Pharma AG. Diabetic Macular Edema (DME) Treatment. [En ligne].2016. [Mis à jour 2016 ; consulté le 11 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.noweyeknow.com>

[52] John libbey. Traitement du lupus érythémateux disséminé par anticorps monoclonaux : un exemple d'immunothérapie des maladies auto-immunes. Disponible sur : http://www.jle.com/e-docs/00/04/00/A2/texte_alt_055sl.jpg

[53] What is Trastuzumab (Herceptin)? Image disponible sur <http://trialx.com/curetalk/2012/02/07/what-is-trastuzumab-herceptin/>

[54] Arrêté n°79/MSP du 24 août 1996.

[55] circulaire n° 007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22/11/2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé.

[56] Groupe de travail Pharmaciens et VIH/SIDA de la Fédération Internationale Pharmaceutique. Recommandations pour la gestion d'une pharmacie et la dispensation des médicaments antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Août 2008.

[57] Manuel de gestion des médicaments dans les pharmacies des circonscriptions socio sanitaires. Ministère de la santé, des affaires sociales et de la famille de la république du Congo avec l'appui de l'OMS.

[58] Pharmaciens Sans Frontières Comité International -Unité Pharmaceutique .Avril 2004. Module III : Gestion des médicaments.

[59] Ouldkada M. Recueil de Textes Réglementaires relatifs à la Gestion des Etablissements Publics de Santé-Gestion du Médicament fascicule 6. Déc 2008. Disponible sur : <http://s3.e-monsite.com/2010/11/17/58775628gestion-medicaments-pdf.pdf>.

[60] Circulaire n°06 MSP/ septembre 1992 ayant pour objet le rappel des responsabilités en matière de gestion des produits pharmaceutiques en milieu hospitalier.

[61] Arrêtés n°57 et 58 du 23 juillet 1995.

[62] Auray JP, Beresniak A, Claveranne JP, Duru G. Dictionnaire commenté d'économie de la Santé. Ed. : Masson. Collection Abrégés.1996.

[63] La production de médicaments biotechnologiques, en Algérie. *Santé-MAG*. Juin 2016.12(52):12.

[64] Rickwood S and Di Biase S. Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market, IMS Health [White Paper] .2013.

[65] Innate Pharma. Cancer : des enjeux thérapeutiques immenses pour une maladie aux multiples facettes[En ligne]. 2016 [mis à jour 2016, consulté le 13 Mai 2017].Disponible sur <http://innate-pharma.com/fr/profil/marches> .

- [66] Elvin JG, Couston RG, van der Walle CF. Therapeutic antibodies: Market considerations, disease targets and bioprocessing. *Int. J. Pharm* 2013.440(1):83-98.
- [67] Le succès des anticorps monoclonaux. Marchés-Innate [en ligne]. Disponible sur <http://innate-pharma.com/fr/profil/marches>
- [68] Martin F, Legat C, Coutet J, et al. Maitrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance-qualité. *Bulletin du Cancer* 2004.91(12) :972-976.
- [69] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) -03 Déc 2007. Bonnes Pratiques de Préparation – Chapitre 7.3. Locaux.
- [70] Réseau Régional de Cancérologie de Lorraine (ONCOLOR) .Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux. Révisé le 20 août 2009. p 2,3.
- [71] Arrêté relatif aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. Ministère de l'Emploi et la solidarité. Ministère Délégué à la Santé. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. France. Juin 2001.
- [72] <http://www.techlab.fr/images/CYTOsafe.jpg>.
- [73] Touroude P, Gosso F. Centralisation des préparations de cytotoxiques. La technologie des isolateurs. *RBM-News*. 1999.21(4):76-83.
- [74] Centre hospitalier d'Ardèche meridionale. Image disponible sur : <http://www.ch-ardeche-meridionale.fr>

Résumé

Les Acm ; comme exemple de thérapie ciblée, ont révolutionné la thérapeutique de nombreuses pathologies. Aujourd'hui, leur marché mondial connaît la croissance commerciale la plus forte de l'industrie biotechnologique. Le concept de la pharmacoeconomie s'impose désormais à notre système de santé, qui connaît jusque-là d'énormes dysfonctionnements.

La Pharmacie hospitalière a pour mission d'assurer la gestion des produits pharmaceutiques au sein de l'établissement. Notre étude statistique à l'unité Belloua du CHUTO nous a permis d'estimer la consommation de onze Acm durant l'année 2016 par cinq services utilisateurs en se référant aux différents supports de gestion. Les dépenses sont estimées à 828020016,40 DA, représentant 25% du budget total du CHUTO alloué aux médicaments. Le service d'oncologie est le service le plus consommateur, avec en première place, le Bévacizumab. D'importants reliquats sont observés avec trois molécules (Bévacizumab, Trastuzumab et Cétuximab) et sont estimés à 2 milliards de centimes environ. Ces molécules excessivement chères doivent être gérées d'une manière rigoureuse afin de couvrir les besoins des patients qui ne cessent d'augmenter.

Mots clés : Anticorps monoclonaux, thérapies ciblées, biotechnologie, pharmacoeconomie, pharmacie hospitalière, unité Belloua du CHUTO, reliquats, consommation, unité de reconstitution des cytotoxiques.

Abstract

Mabs As an example of targeted therapy have revolutionized the treatment of many pathologies. Today, their world market is experiencing, it has the strongest commercial growth in the biotech industry. The concept of pharmaco-economics is now required by our healthcare system, which has until now experienced enormous dysfunctions.

Hospital Pharmacy is responsible for the management of pharmaceutical products within the institution. Our statistical study at the Belloua unit of CHUTO allowed us to estimate the consumption of eleven Mabs during the year 2016 by five user services, referring to the various management tools. The expenditures are estimated at 828020016,40 DA, representing 25% of the total budget of the CHUTO allocated to the drugs. The oncology department is the most consumer service, with Bevacizumab in first place. Large residues are observed with three molecules (Bevacizumab, Trastuzumab and Cetuximab) and are estimated at about 2 billion centimes. These excessively expensive molecules must be managed in a rigorous way in order to cover the needs of patients who are constantly increasing.

Keywords: Monoclonal antibodies, targeted therapies, biotechnology, pharmacoeconomics, hospital pharmacy, Belloua unit of C