

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenu publiquement le 8 septembre 2017

Par Mademoiselle Rousselle Aline

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990 tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Evaluation des performances d'un outil de sécurisation de
la préparation des médicaments anticancéreux
injectables : contrôle gravimétrique *in-process* couplé à un
système d'identification des flacons par code DataMatrix**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Nicolas SIMON

Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie de Lille
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY

Directeur de thèse
Pharmacien, Praticien Spécialiste – Centre Oscar Lambret, Lille

Madame le Docteur Sophie LIABEUF

Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Marine PINTURAUD

Pharmacien, Assistant Hospitalier – Unité de Reconstitution des Chimiothérapies
Centre Hospitalier Universitaire de Lille



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie

M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

- **A mon jury de thèse,**

Monsieur Nicolas Simon, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Madame Liabeuf Sophie, je vous remercie d'avoir fait le déplacement et d'être là aujourd'hui pour juger mon travail.

Madame Pinturaud Marine, je vous remercie d'avoir accepté, au travers de votre expérience, de juger mon travail. Soyez assurée de ma plus grande reconnaissance.

- **Au centre Oscar Lambret,**

Mes remerciements s'adressent tout d'abord à toi, Fred. Je tiens à te témoigner toute ma reconnaissance pour ton aide si précieuse, ton partage de savoir ainsi que ta patience qui m'ont permis d'aboutir à ce travail.

Merci à toi également, Ilyes, de m'avoir permis de travailler sur le projet que tu as mené à bout de bras. Merci pour ton accueil et ta formation durant toute cette année.

Marie, Vincent, Alex votre présence m'a beaucoup apaisée pendant ce semestre, je ne vous en remercierai jamais assez. Je suis honorée d'avoir été votre co-interne !

Je tiens à remercier tout particulièrement Mme Delbey, Guillaume, Geoffrey ainsi que l'ensemble de l'équipe de la pharmacie du centre Oscar Lambret, qui m'ont chaleureusement accueillie et m'ont permis la réalisation de mon projet. Merci à toute l'équipe des préparateurs pour votre aide dans la réalisation de mes manipulations ainsi que votre bonne humeur communiquée chaque jour. Vous êtes une équipe formidable, n'en doutez jamais.

Merci à l'équipe de bio-statistiques et en particulier un grand Merci à Emilie pour son aide sur l'analyse des résultats.

A ma famille,

Maman, tu es mon soutien inconditionnel. Tu as su, chaque jour, m'apporter la force nécessaire pour aboutir à mes projets. Aucun mot ne saurait décrire les liens qui m'unissent à toi. Je suis tellement fière d'être ton petit boubou.

Papa, malgré ta discrétion sentimentale, tu as su me montrer que tu étais fier de moi et que tu me soutenais dans toutes les épreuves que j'ai pu rencontrer. Merci mon Guylou, si j'en suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à toi.

Boubou, à chacun de mes doutes tu as trouvé les bons mots pour me redonner le sourire et la force de me battre. Merci de me soutenir chaque jour (et de me forcer à aller au sport).

Remotte, même si tu râles dès que je parle avec des mots de plus de 3 syllabes avec maman et que tu dis toujours « j'aurais jamais pu travailler tout le temps comme toi », notre complicité m'a permis de continuer sereinement sur cette voie.

A toutes ma famille que j'ai la chance d'avoir auprès de moi et à mon papi et mon pépère que je n'oublierai jamais.

- **A mes amis,**

Tout au long de ces 9 belles et parfois difficiles années, j'ai pu côtoyer beaucoup de personnes, qui m'ont chacune apporté ce petit quelque chose que je garde en moi.

Quand j'ai annoncé que je partais pour la faculté des sciences pharmaceutiques après le BAC, certains m'ont répondu : « ne t'attends pas à te faire des amis, c'est vraiment un monde à part »...

A VOUS, (Fabinou, Penchou, Matou, Boinouch, Makio, Coco, Jojounette , Meumeu, Clairette, Chloé-boubou, Paulyne), mes amis que j'ai rencontrés pendant mes premières années de fac, vous qui m'êtes si chers et que je considère aujourd'hui comme ma famille. Nous sommes passés des soirées Fort-Manoir, WEI et « racailles du bout de l'amphi », aux anniversaires toujours plus fous les uns que les autres, de nos fous rires à nos colères et de nos petites disputes à nos grands instants émotions.

Bien que la distance nous sépare un petit peu plus aujourd'hui, vous avez une énorme place dans mon petit cœur tout mou. Et comme dirait notre chère et tendre Céline « je ne vous oublie pas, non jamais... ».

PS(1) : Ne commencez pas à vous battre pour l'ordre des prénoms, je vous ai cités dans l'ordre dans lequel on s'est connu(e)s.

PS (2) : Non vous n'aurez pas droit chacun(e) à une anecdote qui vous fout la honte, un peu de tenue, on verra ça à votre mariage ;))

A tous mes amis, qui n'ont aucunement participé à ce travail, mais qui font de moi ce que je suis aujourd'hui.

Plus particulièrement à Boubou, Méliss, Vaness, mes kikettes, Bouboune et Dédé la team des riders, le BPP, Pascalou et la team VaVa.

- **A tous mes co-internes, côtoyés pendant ces 4 belles années.**

Vous avez tous, à votre manière, pris une place dans ma vie. Maintenant on passe « de l'autre côté de la barrière » tous ensemble. Une nouvelle aventure s'offre à nous.

Et plus particulièrement à Brendou, Kiki, Benj, Claudia, Flo, Tété, Lisa, Marie, José, ma Lulu, Popo, Emeline, LoukyBigbig, Constichouky.

- **A toute l'équipe de Valenciennes : mes anciens et chers futurs collègues ☺**

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	6
SOMMAIRE	9
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
I) LA PRÉPARATION DES CHIMIOTHÉRAPIES : ASPECT RÉGLEMENTAIRE, RISQUES ET CONTRÔLES	16
1- ASPECT RÉGLEMENTAIRE	16
2- PRÉPARATIONS DES CHIMIOTHÉRAPIES INJECTABLES : UNE ÉTAPE À RISQUES	17
(A) CONTAMINATION CHIMIQUE ET RISQUE POUR LE PERSONNEL	17
(B) RISQUES MICROBIOLOGIQUES.....	18
(C) QUALITÉ CHIMIQUE DE LA PRÉPARATION	20
3- LES CONTRÔLES	24
(A) LE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION OU « <i>IN-PROCESS</i> »	25
(B) LE CONTRÔLE APRÈS LA FABRICATION OU « <i>POST-PROCESS</i> ».....	30
(C) BILAN DES AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE CHAQUE MÉTHODE DE CONTRÔLE	32
4- MÉTHODE DE CONTRÔLE RETENUE AU CENTRE OSCAR LAMBRET	36
(A) DESCRIPTION DU SYSTÈME GRAVIMÉTRIQUE	36
(B) DESCRIPTION DU SYSTÈME DE CONTRÔLE DES FLACONS PAR CODES DATAMATRIX....	40
II) VALIDATION DE LA MÉTHODE	46
1- INTRODUCTION	46
2- MATÉRIELS ET MÉTHODES	46
3- RÉSULTATS ET DISCUSSION	47
4- CONCLUSION	49
III) STABILITÉ DE LA BALANCE	50
1- INTRODUCTION	50
2- MATÉRIELS ET MÉTHODES	50
(A) MESURE DES POIDS	51
(B) CALCUL DU NOMBRE DE PESÉES PAR ISOLATEUR	51
(C) ANALYSE STATISTIQUE	52
3- RÉSULTATS ET DISCUSSION	52
4- CONCLUSION	55

<u>IV) EVALUATION DES PERFORMANCES EN ROUTINE.....</u>	<u>57</u>
1- INTRODUCTION	57
2- MATÉRIELS ET MÉTHODES :	58
3- RÉSULTATS ET DISCUSSION :.....	59
(A) ANALYSE DU TAUX DE NON-CONFORMITÉS	59
(B) ANCOVA.....	66
4- CONCLUSION	68
<u>V) DISCUSSION ET CONCLUSION GÉNÉRALES.....</u>	<u>69</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>73</u>

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES PARTICULAIRES DES DIFFERENTES ZONES D'ATMOSPHERE CONTROLE (BPP 2007).....	19
TABLEAU 2 : RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE DES ZONES D'ATMOSPHERE CONTROLE (BPP 2007)	19
TABLEAU 3 : RECAPITULATIF DES NON-CONFORMITES OBSERVEES DEPUIS LA MISE EN ŒUVRE DU CONTROLE DES PREPARATIONS CYTOTOXIQUES D'APRES VIGNERON <i>ET AL.</i> (20)	21
TABLEAU 4 : DESCRIPTIF DES ERREURS DETECTEES D'APRES BATEMAN <i>ET AL.</i> (22)	23
TABLEAU 5 : COMPARAISON DES METHODES DE CONTROLES SELON LES CRITERES DEFINIS	33
TABLEAU 6 : ERREUR TOTALE DES PRELEVEMENTS.....	48
TABLEAU 7 : NOMBRE DE PREPARATIONS ET DE PESEES PAR JOUR ET PAR ISOLATEUR	52
TABLEAU 8 : DESCRIPTION DE LA VALEUR ABSOLUE DU (POIDS MESURE - POIDS THEORIQUE)/POIDS THEORIQUE (%)	53
TABLEAU 9 : RESULTATS DE L'ANCOVA DE LA VALEUR ABSOLUE DE LA DEVIATION (D) EN %	55
TABLEAU 10 : ANALYSE DESCRIPTIVE DES PRELEVEMENTS PAR MOLECULE	60
TABLEAU 11 : ANALYSE DES PRELEVEMENTS ERRONES AVANT CORRECTION DE L'ETAPE DE PRELEVEMENT ..	61
TABLEAU 12 : ANALYSE DESCRIPTIVE DES RESULTATS AVANT CORRECTION DES PRELEVEMENTS NON-CONFORMES.....	64
TABLEAU 13: ANALYSE DESCRIPTIVE DES RESULTATS APRES CORRECTION DES PRELEVEMENTS NON-CONFORMES.....	65
TABLEAU 14 : RESULTATS DE L'ANCOVA PAR MOLECULES	67

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ANALYSE DESCRIPTIVE DES ERREURS DE PREPARATION D'APRES LIMAT <i>ET AL.</i> (21)	22
FIGURE 2 : REPARTITION GLOBALE DE "B-IN" ET "B-OUT" STRATEGIES D'APRES J.LECORDIER (31)	29
FIGURE 3 : COTATION DES METHODES DE CONTROLE, TRAVAUX DE LE ROCH G (24)	34
FIGURE 4 : SCHEMA DU SUPPORT ERGONOMIQUE DE PESEE, CYTOCONTROL V0®	37
FIGURE 5: EXEMPLE DE <i>PROCESS</i> DE FABRICATION (EPIRUBICINE 160MG)	39
FIGURE 6 : EXEMPLE D'ERREUR > 5% (ASSISTANT GRAVIMETRIQUE).....	39
FIGURE 7 : IDENTIFICATION DU FLACON <i>IN-PROCESS</i>	40
FIGURE 8 : EXEMPLE DE FLACON REETIQUETE PAR CODE DATAMATRIX.....	41
FIGURE 9 : INTEGRATION DU DATAMATRIX DANS LE LOGICIEL CHIMIO®	41
FIGURE 10 : FEUILLE DE CONTROLE DE RE-ETIQUETAGE NON CONFORME	42
FIGURE 11 : FEUILLE DE CONTROLE DE RE-ETIQUETAGE CONFORME	43
FIGURE 12 : SERINGUES DE 3 ET 5 ML BD	49
FIGURE 13 : EXEMPLE DE RAPPORT DE GRAVIMETRIE.....	51
FIGURE 14 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE LA VALEUR ABSOLUE DE LA DEVIATION (%) EN FONCTION DES POIDS PESES	54
FIGURE 15 : REPARTITION DES ERREURS DE PRELEVEMENTS POUR LES VOLUMES SUPERIEURS A 2ML	62
FIGURE 16 : REPARTITION DES ERREURS DE PRELEVEMENTS POUR LES VOLUMES INFERIEURS A 2ML	63
FIGURE 17 : REPRESENTATION DE LA DEVIATION ABSOLUE DES SOLUTIONS INCOLORES VS COLOREES	68
FIGURE 18 : RESULTATS DE L'ETUDE DE J.FOUQUE <i>ET AL.</i> (27)	69

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BD : Becton and Dickinson
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CBU : Contrat de Bon Usage
CCMHP : Chromatographie sur Couche Mince Haute Performance
CE : Certification Européenne
CG : Contrôle Gravimétrique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIP : Club Inter Pharmaceutique
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
CNIMH : Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier
EPI : Equipements de Protection Individuels
FIA : Flow Injection Analysis
G5 : Glucose 5%
HAS : Haute Autorité de Santé
ISO : Organisation Internationale de Normalisation
JO : Journal Officiel
NaCl : Chlorure de sodium
PA : Principe Actif
PPI : Pour Préparation Injectable
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
SGI : Sérum Glucosé Isotonique
SSI : Sérum Salé Isotonique
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Les médicaments anticancéreux injectables sont des médicaments à haut risques de par leur toxicité, même à dose thérapeutique. Cette famille de médicaments fait partie de ceux dont le taux d'erreurs médicamenteuses est le plus important. Ainsi, les erreurs de médication en oncologie, et plus particulièrement les surdosages, peuvent avoir des conséquences sur la toxicité et l'efficacité du traitement pour le patient. Les sous-dosages sont bien souvent non cliniquement détectables mais mettent en péril l'efficacité du traitement.

La préparation des médicaments anticancéreux injectables fait partie intégrante des missions confiées au pharmacien hospitalier, qui est responsable de la qualité du produit fini. Des contrôles doivent être réalisés en zone de préparation de chimiothérapies afin d'assurer un produit de qualité (stérile, bon produit à la bonne dose) conforme à la prescription.

Ces contrôles peuvent avoir lieu en cours du processus de fabrication (contrôle *in-process* : pesée, double-contrôle visuel, caméra) ou sur le produit fini (contrôle analytique).

La prévention des erreurs est une priorité à l'hôpital. Au sein du centre Oscar Lambret, environ 35 000 chimiothérapies sont préparées chaque année. Tous les protocoles sont informatisés et une partie de ceux-ci sont standardisés. Afin d'assurer la sécurité et la qualité de la préparation, le choix de notre unité s'est orienté vers une sécurisation *in-process* par contrôle gravimétrique plutôt que vers une analyse finale des produits, de façon à maîtriser l'ensemble des risques tout au long du processus de fabrication. Ce système est couplé à une identification de chaque flacon par code DataMatrix.

Selon la littérature, l'utilisation du contrôle gravimétrique peut présenter certaines limites (exactitude des mesures pour les petits volumes, stabilité de la pesée dans le temps) qu'il est indispensable d'étudier dans nos conditions de travail.

Ainsi, la première partie de ce travail présente le contexte réglementaire ainsi que les risques associés à la préparation des chimiothérapies, les contrôles disponibles et les raisons qui ont abouti au choix du contrôle de la préparation des cytotoxiques injectables par une méthode gravimétrique couplée au système d'identification par code Datamatrix.

La seconde partie, expérimentale, présente la validation de la méthode, l'étude de stabilité des balances dans le temps et enfin les performances des contrôles en routine.

Partie I : CONTEXTE

I) LA PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES : ASPECT REGLEMENTAIRE, RISQUES ET CONTROLES

1- Aspect réglementaire

Le Code de la santé public (1) définit le rôle de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) dans l'article R5126-8 modifié par le Décret n°2016-1706 du 12 décembre 2016 de la manière suivante :

« Les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, de moyens personnels, de moyens en équipement et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions suivantes : [...]

- ***La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques »***

De plus, depuis le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 (2) relatif au contrat de bon usage (CBU) des médicaments, la centralisation de la préparation des médicaments cytotoxiques est sous la responsabilité pharmaceutique et fait partie des engagements des établissements de santé auprès des agences régionales de santé (ARS).

Cette préparation doit se faire en accord avec les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (3) (article L5121-5) publiées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) dans le Journal officiel (JO) du 21/11/2007. Ce texte de référence opposable est destiné aux pharmacies de ville et aux PUI des établissements de santé, pour garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques.

En outre, l'organisation, l'hygiène, la protection et la formation du personnel réalisant des préparations sont conformes aux principes généraux des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière, article R. 5126-14 du CSP et arrêté du 22 juin 2001, BOMES n° 2001-BOS 2 bis (4).

Ainsi, dans le cadre des missions qui lui sont conférées et en accord avec les référentiels opposables précédemment cités, le pharmacien doit démontrer sa maîtrise des conditions de préparation, du système qualité, de la formation du personnel afin d'assurer aux préparations la meilleure qualité possible.

2- Préparations des chimiothérapies injectables : une étape à risques

La préparation des médicaments anticancéreux constitue un enjeu de santé publique à la fois en termes de protection du personnel, de l'environnement et de la sécurité du patient.

Selon les Hautes Autorités de Santé (HAS) (5), la sécurité du patient se définit comme la réduction de tout risque de préjudice évitable subi par le patient. Elle a pour ambition première d'éviter toute inversion du bénéfice/risque à se faire soigner.

Les risques liés à l'activité de préparation sont de 3 types :

- Risques d'exposition du personnel
- Risques microbiologiques
- Risques impactant la qualité chimique de la préparation

Les risques liés à la qualité chimique de la préparation (bon produit à la bonne dose) ont abouti à la mise en place des contrôles *in-process* et *post-process* des préparations et sont au cœur de ce travail de thèse.

En revanche, bien que liés à la préparation, les risques inhérents à l'exposition du personnel et les risques microbiologiques ne sont pas contrôlables par les systèmes présentés. A ce titre, ils ne seront que très succinctement détaillés.

(a) Contamination chimique et risque pour le personnel

La contamination chimique peut être définie par la présence de traces de principes actifs sur des dispositifs inappropriés.

Le personnel hospitalier peut être exposé à l'agent cytotoxique lors des étapes de livraison/rangement (6,7) et de préparation du médicament (8) mais également lors de l'administration de celui-ci. Les risques inhérents à cette manipulation sont principalement cutanés (par contact de la peau/muqueuse avec l'agent cytotoxique) mais également pulmonaires, par inhalation des particules en suspension dans l'environnement.

Afin de limiter ces risques, les mesures à prendre sont dépendantes du niveau d'exposition, précisé dans les recommandations du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (9) (CNIMH).

Dans notre unité, ce risque est maîtrisé par le travail en zone à atmosphère contrôlée (ZAC), par le nettoyage et la décontamination du matériel entrant ainsi que par l'utilisation d'équipements de protection individuels (EPI), de systèmes clos de transfert (spikes) et de dispositifs d'administration sécurisés. Par ailleurs, la formation du personnel ainsi que la mise en place d'un système de management qualité ont concouru à la maîtrise de ce risque.

(b) Risques microbiologiques

Comme toute préparation injectable, les chimiothérapies doivent être stériles et apyrogènes. La stérilité des préparations injectables est une obligation définie dans les monographies de Préparations Parentérales et d'Essais de stérilité (2.6.1) de la Pharmacopée Européenne (10,11).

Dans un centre de lutte contre le cancer (CLCC), le risque est d'autant plus important que le patient traité présente souvent une immunité diminuée ou absente (aplasie). Aussi, toute injection d'un germe par voie intraveineuse présente des conséquences dramatiques chez cette catégorie de patients, telles que des bactériémies, septicémies ou encore des infections pulmonaires (12).

La principale source de bactéries étant liée à l'être humain, les règles d'habillement, d'hygiène et de désinfection du matériel permettent de limiter fortement cette contamination. En accord avec les BPP, la préparation doit se faire dans des locaux dédiés, permettant de garantir la stérilité de la préparation.

Afin de protéger la préparation, la zone de travail est placée en surpression. Les BPP (chapitre 7.3) n'imposent pas de cascade de pression pour les ZAC mais simplement que « les différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini et le confinement des contaminants chimiques toxiques. » Au sein de notre unité, le risque est maîtrisé par le travail en isolateur de classe A dans une ZAC de classe C. (**tableaux 1 et 2**).

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlé (BPP 2007)

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 2 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlé (BPP 2007)

Enfin, des prélèvements microbiologiques sont réalisés chaque mois par une société extérieure (ISE expertise) qui s'assure de la non-contamination des postes de travail et de la conformité des résultats avec les recommandations des BPP.

(c) Qualité chimique de la préparation

La qualité chimique se caractérise par la présence du **bon médicament à la bonne dose** dans la préparation. L'obtention de cette qualité optimale sur le produit fini est particulièrement impactée par les erreurs médicamenteuses survenues lors des étapes de préparation. La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (13), définit l'erreur médicamenteuse comme étant un « écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. »

« **L'erreur médicamenteuse** est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient [...]. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, **préparation galénique**, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions. »

Plus particulièrement, **l'erreur de préparation** d'un médicament se définit comme une « erreur médicamenteuse survenant au niveau de la préparation d'une dose de médicament, qu'il s'agisse de sa formulation, de sa préparation galénique, de son conditionnement ou de son étiquetage, quel qu'en soit l'auteur y compris le patient lui-même. C'est une étape de survenue de l'erreur médicamenteuse. L'erreur de préparation d'un médicament peut s'avérer secondaire à une erreur survenue lors d'une étape antérieure du circuit du médicament. »

Les erreurs médicamenteuses décrites dans la littérature concernent particulièrement les préparations de médicaments injectables, dont font partie les chimiothérapies. Ces erreurs sont présentes à tous les stades de préparation mais essentiellement lors de l'étape de reconstitution et de dilution des médicaments (14).

Les médicaments anticancéreux possédant des marges thérapeutiques étroites et une toxicité accrue, les erreurs de dosages peuvent parfois être dramatiques, aussi bien en termes d'effets indésirables que d'échecs thérapeutiques (15–17).

Un sous-dosage, bien que cliniquement non détectable, risquerait d'entraîner une inefficacité du traitement et réduirait les chances de survie du patient.

A l'inverse, un surdosage, cliniquement plus bruyant, risquerait d'entraîner des effets indésirables graves pouvant aller jusqu'à la mort du patient (18).

L'étude américaine des équipes de Phillips *et al.* (19) révèle que les agents cytotoxiques sont en seconde place des erreurs médicamenteuses conduisant au décès (après les agents psycho-actifs et anesthésiques).

Afin d'apporter un élément de réponse quant à l'incidence des risques encourus, l'équipe de Vigneron *et al.*, du CHRU de Nancy a mené une étude (20) sur une période de 7 ans durant laquelle 69 663 préparations de cytotoxiques ont été contrôlées. Parmi ces préparations, 346 ont fait l'objet d'une non-conformité (NC) ce qui correspond alors à un taux de non-conformités de 0,497%.

L'analyse des NC par une méthode de spectrophotométrie a permis de déceler 136 NC liées à la dose injectée, soit 39,1% des NC.

Récapitulatif des non-conformités observées depuis la mise en œuvre du contrôle des préparations de cytotoxiques. <i>Summary of non-compliances observed since the implementation of the control of cytotoxic preparations.</i>								
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Erreur quantitative ^a	3	27	14	40	20	22	10	136
Défaut d'homogénéisation	4	21	26	17	10	17	11	106
Erreur analytique ^b	2	1	5	3	1	5	6	23
Autres	11	15	29	10	5	7	4	81
Total annuel	20	64	74	70	36	51	31	346
Nombre de préparations contrôlées	3954	10 021	11 844	11 683	9859	10 711	11 591	69 663
Fréquence (%)	0,51	0,64	0,62	0,60	0,37	0,48	0,27	0,50

^a Concentration mesurée n'est pas dans l'intervalle 85,0 à 115,0 % de la concentration théorique.

^b Toute erreur strictement imputable au laboratoire de contrôle (appareillage et/ou technicien).

Tableau 3 : Récapitulatif des non-conformités observées depuis la mise en œuvre du contrôle des préparations cytotoxiques d'après Vigneron *et al.* (20)

Ces résultats sont comparables aux valeurs observées à Tours en 2009, centre dans lequel, après 6 mois d'analyses, 0,52% des 8893 préparations contrôlées se sont avérés non conformes.

L'équipe de Limat *et al.* (21) s'est intéressée aux erreurs commises par l'unité de préparation de l'Hôpital de Besançon. Leur étude a permis de mettre en évidence 140 préparations défectueuses sur un total de 30819 préparations. Parmi ces 140, 59 étaient considérées comme étant majeures et 81 comme étant mineures (**figure 1**).

Les erreurs liées à la dose concernaient 27.9% des erreurs (soit 0.127% des préparations).

<i>Descriptive analysis of defective preparations</i>	
<i>Error category</i>	<i>N° of errors (%)</i>
Major errors	
Wrong dose (confirmed or doubt)	39 (27.9%)
Labeling (name, drug or dose error)	11 (7.9%)
Unauthorized drug	4 (2.9%)
Incompatible diluent	3 (2.1%)
Incompatible set or bag	2 (1.4%)
Sub-total	59 (42.1%)
Minor errors	
Wrong set of infusion (without incompatibility)	31 (22.1%)
Final volume	22 (15.7%)
Wrong diluent (without incompatibility)	21 (15%)
Final presentation (e.g. bag instead of syringe)	6 (4.3%)
Solvent of reconstitution (without incompatibility)	1 (0.7%)
Sub-total	81 (57.9%)
Overall	140 (100%)

Figure 1 : Analyse descriptive des erreurs de préparation d'après Limat *et al.* (21)

Dans leur étude réalisée en 1997 sur 5 hôpitaux des Etats-Unis, Flynn *et al.* (15) retrouvent 145 erreurs sur les 1679 préparations. L'erreur de dose était majoritaire avec 69% des erreurs décrites (32% avec un écart < 10% et 37% avec un écart > 10%). Viennent ensuite les erreurs de diluants avec 19% puis les erreurs sur le principe actif avec 7% des erreurs.

L'étude de Bateman *et al.* (22), publiée en 2010 et réalisée en Angleterre à partir de données cumulées entre janvier 2004 et décembre 2007, sur un ensemble de 43 pharmacies hospitalières, rapporte un taux d'erreur global de 0,49% soit un total de 4691 préparations sur 958 532. Parmi ces erreurs de préparation, 42,2% concernaient les préparations de cytotoxiques (**tableau 4**).

Stage at which errors were detected for each product type

Product type	Stage at which error detected								Not recorded	Total
	First check in assembly area	Operator check in preparation area	During labelling	Final check prior to release	At release stage	In clinical area prior to administration	In clinical area during or after administration	Other		
Cytotoxic adult	1045 (55.9%)	109 (5.8%)	47 (2.5%)	451 (24.1%)	65 (3.5%)	108 (5.8%)	7 (0.4%)	31 (1.7%)	5 (0.3%)	1868
Cytotoxic paediatric	27 (24.3%)	11 (9.9%)	5 (4.5%)	41 (36.9%)	6 (5.4%)	16 (14.4%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)	0	111
Parenteral nutrition—adult	383 (56.2%)	56 (8.2%)	30 (4.4%)	99 (14.5%)	43 (6.3%)	22 (3.2%)	4 (0.6%)	43 (6.3%)	1 (0.1%)	681
Parenteral nutrition—paediatric	74 (41.3%)	21 (11.7%)	0	47 (26.3%)	16 (8.9%)	7 (3.9%)	3 (1.7%)	11 (6.1%)	0	179
Other intravenous additive	504 (39.3%)	179 (14.0%)	128 (10.0%)	262 (20.5%)	110 (8.6%)	35 (2.7%)	6 (0.5%)	56 (4.4%)	1 (0.1%)	1281
Other prefilled syringes	60 (19.4%)	24 (7.7%)	4 (1.3%)	76 (24.5%)	78 (25.2%)	9 (2.9%)	1 (0.3%)	58 (18.7%)	0	310
Other	68 (31.3%)	33 (15.2%)	7 (3.2%)	35 (16.1%)	40 (18.4%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	26 (12%)	3 (1.4%)	217
Not recorded	24 (54.5%)	3 (6.8%)	3 (6.8%)	8 (18.2%)	2 (4.5%)	2 (4.5%)	0	0	2 (4.5%)	44
Total	2185 (46.6%)	436 (9.3%)	224 (4.8%)	1019 (21.7%)	360 (7.7%)	202 (4.3%)	24 (0.5%)	229 (4.9%)	12 (0.3%)	4691

Tableau 4 : Descriptif des erreurs détectées d'après Bateman *et al.* (22)

En ce qui concerne les erreurs liées au principe-actif, cette même étude a mis en évidence 4 préparations dont le principe-actif n'était pas le bon, soit un pourcentage d'erreur de 0,013%.

Au regard de ces risques, de la complexité de la préparation, de la marge thérapeutique étroite et de la volonté d'améliorer continuellement la qualité et la sécurité des soins, le contrôle des chimiothérapies anticancéreuses lors du processus de fabrication ou sur le produit fini s'impose de plus en plus comme un outil incontournable de sécurisation.

3- Les contrôles

La préparation des médicaments anticancéreux injectables (MAI) pose le problème des préparations magistrales uniques, préparées une seule fois pour un seul patient. A ce titre, les Bonnes Pratiques de Préparation n'imposent pas la réalisation de contrôles puisqu'il n'est théoriquement pas possible d'obtenir un échantillon (au sens des BPP).

*« Un échantillon de chaque lot de préparations terminées [...] est conservé, [...] **sauf pour les préparations magistrales préparées pour un seul patient.** La quantité minimale conservée permet de réaliser au moins une analyse complète »*

Le contrôle des préparations permet pourtant de répondre en partie à la règle des 5B de l'HAS qui permet d'administrer au Bon patient, la Bonne molécule, à la Bonne dose, sur la Bonne voie d'administration au Bon moment.

A ce titre et même en l'absence d'obligations réglementaires, il existe de nombreux contrôles réalisables pendant (*in-process*) ou en fin de préparation (*post-process*). Tous présentent des avantages et inconvénients qu'il convient de décrire.

Un contrôle optimal hypothétique a été défini et servira de référence lors de la comparaison des différentes méthodes de contrôle disponibles.

Ce contrôle optimal doit satisfaire de nombreux critères et doit permettre le :

- Contrôle du principe actif
- Contrôle de la dose de principe-actif
- Contrôle du solvant de dilution
- Contrôle de la concentration finale
- Contrôle de l'intégralité de la préparation (limpidité, purge, tubulure, ± filtre, ± photo-protection)

Il doit également être :

- Universel (applicable à toutes les préparations, tous les PA et conditionnements)
- Non destructif (sans perte de l'intégrité de la poche initiale)
- Rapide

Par ailleurs, dans un contexte où les ressources humaines et financières sont limitées et par souci d'amélioration continue des pratiques, il semble primordial que cet outil de contrôle puisse répondre à ces dernières exigences :

- Intégration à la dématérialisation
- Méthode de contrôle peu onéreuse
- Temps de formation et qualification des opérateurs réduit
- Possibilité de conserver un échantillon
- Absence d'exposition du personnel aux échantillons

(a) Le contrôle en cours de fabrication ou « *in-process* »

Par définition, les contrôles « *in-process* » interviennent au cours de la préparation. Ils permettent alors d'intercepter et éventuellement de rectifier les erreurs avant la libération de la préparation. On retrouve le double contrôle visuel, la vidéo-assistance, le contrôle gravimétrique et le contrôle d'identification des flacons par code à barres/DataMatrix.

(1) Le double contrôle visuel

Cette méthode consiste à vérifier l'adéquation entre la fiche de fabrication et la préparation lors de sa réalisation, par une personne habilitée et différente de celle qui manipule.

La spécialité pharmaceutique utilisée (nature, lot, date de péremption), le solvant de reconstitution (nature, numéro de lot), le solvant de dilution (nature, numéro de lot et volume), les volumes prélevés et l'étiquetage doivent être en concordance avec le mode opératoire décrit sur la fiche de préparation.

Au travers de ces différentes vérifications, le double contrôle visuel contribue à éviter les erreurs de manipulation ou de dose. Cependant, il implique la mise à disposition de deux personnes habilitées (1 manipulateur + 1 aide manipulateur).

Il nécessite également une formation et une évaluation régulière du personnel pour garantir la qualité du contrôle. Il est à noter que le caractère répétitif et la lourdeur de

la méthode peuvent être à l'origine d'erreurs par une baisse de la vigilance de l'opérateur (23).

La traçabilité du contrôle peut se faire par signature de la personne en charge de la validation ou par informatisation via un logiciel adapté. Par ailleurs, ce type de contrôle est difficile à mettre en place pendant une période de garde pharmaceutique.

(2) La vidéo assistance

Il s'agit d'une méthode de contrôle permettant une identification des principe-actifs par lecture des flacons, associée à une reconnaissance des volumes des seringues par un système de caméras. Ce système permet une assistance du préparateur en temps réel et l'avertit en cas d'erreur (24,25).

Le système de vidéo-surveillance le plus connu est « Drugcam[®] (Eurekam, La Rochelle, France). Il est composé de trois caméras par poste de travail, la première permettant de filmer en continu l'ensemble du plan de travail et les suivantes étant utilisées pour la reconnaissance des flacons et seringues de petits et grands volumes. Grâce à ses caméras, Drugcam[®] autorise 2 actions complémentaires :

- Le contrôle des phases à risque des préparations, par reconnaissance des objets (flacons, seringues, étiquettes) ainsi que des volumes des produits sans avoir à ré-étiqueter avec des DataMatrix ou codes-barres.
- L'enregistrement vidéo complet de la fabrication.

Une fois la reconnaissance faite et l'étape validée, l'écran affiche au préparateur l'étape suivante. En cas d'erreur, un message est affiché sur l'écran et le processus est bloqué. L'information est conservée en mémoire dans le logiciel.

Ce système permet une précision des prélèvements à $\pm 5\%$ de la dose ciblée. Il s'agit d'un système non destructif et qui s'adapte à toutes les productions (seringues, diffuseurs).

En ce qui concerne le temps de fabrication, une évaluation de l'impact sur le temps de fabrication a été réalisée par l'équipe du CHU de Grenoble (26) qui a démontré une moyenne de 2 minutes et 36 secondes sur les 100 préparations observées avec

un minimum de 48 secondes et un maximum de 11 minutes. L'équipe de Le Roch *et al.*, de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, a quant à elle, retrouvé prospectivement un temps moyen de préparation de 3 minutes et 28 secondes. Le système Drugcam[®] ajouterait 47 secondes par préparation (24).

Ce temps de fabrication est à mettre en balance avec le temps de stérilisation des paniers nécessaires à la fabrication de la préparation.

Le coût d'acquisition de cette technologie est de l'ordre de 45 000 euros pour l'équipement d'un poste et la maintenance de celui-ci. Ce coût est à peu près équivalent au coût annuel d'un opérateur en double contrôle visuel. Par ailleurs, une fois l'équipement installé, celui-ci apparaît comme étant une solution économique puisqu'il ne nécessite aucun frais supplémentaire pour l'utilisation quotidienne, le risque de devoir recommencer la préparation est quasi-nul et il permet une gestion optimale des reliquats.

Toutefois, outre l'aspect financier, la mise en place d'une telle technologie fait face à de nombreuses contraintes environnementales et logistiques (fixation dans l'isolateur, encombrement, nettoyabilité...) et d'utilisation (formation du personnel, sensibilisation de la caméra et qualité de l'image...).

Cette méthode d'analyse permet de limiter l'effectif au sein de la zone à atmosphère contrôlée (préparateur autonome). Elle permet également un contrôle des préparations non destructif et une traçabilité des étapes de préparation.

Celle-ci présente cependant quelques limites en termes de performances et notamment pour le contrôle des molécules à faible contraste sur les graduations telles que les anthracyclines (de couleur rouge), molécules fréquemment utilisées en routine.

L'intégralité des images des flacons doit figurer dans la base de données et cela présente une limite pour la préparation des essais cliniques pour lesquelles les flacons ne sont pas reconnus.

Par ailleurs, si le prélèvement dans la seringue contient de l'air, aucune sécurité n'est mise en place et le volume indiqué par la position du piston n'est pas celui réellement prélevé dans la seringue.

(3) Le contrôle gravimétrique (CG)

Le contrôle gravimétrique permet de fabriquer la préparation avec un système de pesées à l'aide d'une balance électronique connectée à un ordinateur. Il existe deux types de contrôles gravimétriques.

-Contrôle gravimétrique libératoire : il s'agit d'une pesée « avant-après ». La poche contenant le solvant de dilution est pesée puis tarée. Après ajout du cytotoxique dans celle-ci, une seconde pesée est réalisée. La libération est alors faite par calcul de la différence de poids et la transformation de cette valeur en grammes en volume (connaissance de la densité).

-Contrôle gravimétrique *in-process* : lors du processus de fabrication, l'ordinateur agit comme un assistant et guide le préparateur de manière interactive à travers les étapes de fabrication. Le contrôle gravimétrique réalise un contrôle de la dose à partir des données de densité des solutions mères et diluants qui sont enregistrées dans le logiciel interfacé à la balance (Cato[®] ou Chimio[®] (27)).

Cette méthode permet un contrôle de l'intégralité des étapes de préparation. A chacune des étapes, une tolérance est appliquée et l'assistant gravimétrique autorise le passage à la suivante, uniquement si cette étape est validée. En cas de non-conformité, l'étape est bloquée, impliquant une annulation du prélèvement avant l'injection dans la poche. Les erreurs potentielles sont alors interceptées en amont de la finalisation de la poche.

Il s'agit d'une méthode universelle, rapide (28) peu onéreuse et non destructive.

Le contrôle gravimétrique a d'ores et déjà fait ses preuves (28–30).

L'équipe de J.Lecordier au centre hospitalier d'Epinal (31), a réalisé une étude sur l'intégration du contrôle gravimétrique en comparant l'installation à l'intérieur d'un isolateur (« *B-in strategy* ») à celle en sortie d'isolateur (« *B-out strategy* »). La méthode présentant de meilleurs résultats était celle avec la balance placée dans l'enceinte de l'isolateur. Pour 577 préparations analysées, 542 présentaient une tolérance sur la dose comprise entre 0 et 2,5% et 35 entre 2,5 et 5%. La méthode était bloquante au-delà d'un écart supérieur à 5%, à contrario de la méthode

intégrant la pesée en sortie d'isolateur pour laquelle on retrouve des écarts de doses supérieurs. Les résultats sont présentés dans la **figure 2**.

Global repartition of results with "B-in" and "B-out" strategies.

Interval	"B-in" strategy n (%)	"B-out" strategy n (%)
[0-2,5%]	542 (93.93)	302 (52.34)
[2,5%-5%]	35 (6.07)	241 (41.77)
[5%-7.5%]	-	28 (4.85)
> 7,5%	-	6 (1.04)
Total	577 (100.00)	

Figure 2 : Répartition globale de "B-in" et "B-out" Strategies d'après J.Lecordier (31)

Une seconde étude de l'équipe de L.Carrez des HUG (32), démontre un intérêt évident de la gravimétrie *in-process* (système CATO®) dans l'interception des erreurs en cours de préparation.

(4) Le contrôle des flacons par codes à barres / Datamatrix

Le principe de ce contrôle est de vérifier la correspondance entre la prescription et l'identification du flacon. Le nom du produit, le lot et la date de péremption sont vérifiés.

L'identification repose sur le CIP 13 de la spécialité (pour une même molécule, il y a des CIP différents pour chaque spécialité de volumes et de doses différentes).

La lecture et le contrôle de ce code, juste avant la préparation, permettent une traçabilité du lot dans la fiche de fabrication de la préparation.

Il s'agit d'un contrôle qualitatif qui doit être associé à un contrôle quantitatif de la préparation. De plus, cette méthode de contrôle nécessite un étiquetage de l'intégralité des flacons par l'industriel et le cas échéant, un ré-étiquetage par la PUI.

L'utilisation des DataMatrix (code-barres bidimensionnelle à haute densité) doit être favorisé car il permet de stocker une quantité importante d'informations sur une

surface réduite, jusqu'à 2 335 caractères alphanumériques ou 3 116 caractères numériques, sur environ 1 cm² (33).

(b) Le contrôle après la fabrication ou « *post-process* »

(1) *Le contrôle analytique*

Le contrôle analytique permet de vérifier, par la réalisation d'un contrôle physico-chimique, si les préparations satisfont au niveau de qualité exigé. Qu'il soit pré ou post-libératoire, le contrôle analytique est le seul contrôle capable, dans l'absolu, d'assurer l'identification et la quantification de la molécule dans le produit fini ainsi que la nature du solvant utilisé (34).

La mise en place de ce contrôle chronophage, nécessite des moyens techniques et humains importants (technicien ou préparateur dédiés à la réalisation des analyses en routine et présence d'un pharmacien compétent dans le domaine). Ainsi, même si le contrôle pré-libératoire doit être privilégié (35) (résultats avant envoi de la chimiothérapie dans le service), le temps nécessaire à la réalisation des analyses peut obliger le pharmacien à une libération anticipée (*i.e* sans connaître le résultat).

La principale limite du contrôle analytique est son absence d'exhaustivité. En effet, les méthodes de contrôle analytiques nécessitent le prélèvement d'un échantillon dans le conditionnement final (excepté pour la spectroscopie Raman en chambre d'illumination(36,37)) or, cela est inenvisageable pour les petits volumes (l'échantillon représente une perte trop importante), ou pour les préparations réalisées dans des dispositifs ne présentant pas de site de prélèvement comme les diffuseurs.

De plus, même si le prélèvement est possible, la technique choisie doit ensuite être suffisamment spécifique pour permettre une discrimination de toutes les molécules, notamment pour les anticorps monoclonaux ou les molécules ayant une structure chimique proche (épirubicine/doxorubicine ; cyclophosphamide/ifosfamide) (38).

Finalement, pour toutes les techniques analytiques, la quantification du principe actif repose sur la réalisation d'une gamme d'étalonnage avec différentes dilutions du

produit. Cela exclut alors les molécules en essais cliniques qui peuvent être de nature inconnue et indisponibles à l'achat.

On retrouve plusieurs systèmes de contrôle reposant sur des principes analytiques différents :

- Techniques non séparatives
 - Qc-Prep
 - Druglog (spectrophotométrie UV-Visible)
 - FIA/UV (Flow Injection Analysis)
- Techniques séparatives
 - Chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à la détection UV ou à un spectromètre de masse
 - Chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) couplée à une détection UV

Notons que les méthodes analytiques sont des méthodes onéreuses par leur coût d'acquisition (45 000 euros pour l'HPLC/UV et 80 000 pour le QC-Prep), mais également par les coûts humain et matériel nécessaires à l'analyse de l'échantillon.

(2) Le contrôle visuel libérateur

Il s'agit de l'étape de contrôle ultime avant l'envoi de la chimiothérapie dans le service. C'est un contrôle obligatoire s'inscrivant sous la responsabilité du pharmacien.

Le contrôle visuel des produits finis consiste à vérifier l'aspect physique de la préparation : absence de fuite, intégrité des dispositifs médicaux associés ou encore de l'emballage secondaire. Il a également pour but de vérifier la conformité de l'étiquetage et son adéquation avec la fiche de fabrication, l'absence de particule visible, l'absence de bulle ainsi que la nature et le volume du solvant utilisé. Il permet également de s'assurer de la présence ou non d'un emballage opaque pour les chimiothérapies photosensibles.

Ce contrôle ne permet pas de vérifier l'identité et la quantité en principe actif ainsi que le solvant de reconstitution.

(c) Bilan des avantages et inconvénients de chaque méthode de contrôle

En reprenant la définition du contrôle optimal évoquée dans le chapitre I.3, les critères auxquels doit répondre la méthode de contrôle sont appliqués aux 6 méthodes de contrôles précédemment citées. Pour chacune des méthodes, un « √ » est appliqué si la méthode satisfait au critère défini, dans le cas contraire un « X » est appliqué. La comparaison des méthodes est présentée dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Comparaison des méthodes de contrôles selon les critères définis

Contrôles	Contrôle du PA	Contrôle de la dose du PA	Contrôle du solvant de dilution	Contrôle de la concentration finale	Contrôle de l'intégralité de la préparation	Universel	Non destructif	Rapide	Intégration à la dématérialisation	Méthode peu onéreuse	Temps de formation et qualification réduite	Conservation d'échantillons	Absence d'exposition aux échantillons
Contrôle analytique	√	√	√	√	X	X	X	X	X	X	X	√	X
Double contrôle visuel	√	√	√	X	X	√	√	X	X	X	X	X	√
Contrôle gravimétrique	X	√	X	X	X	√	√	√	√	√	√	X	√
Vidéo assistance	√	√	X	X	X	√	√	√	√	X	X	X	√
Contrôle DataMatrix	√	X	X	X	X	√	√	√	√	√	√	X	√
Contrôle visuel libérateur	X	X	√	X	X	√	√	√	X	√	√	X	√

Dans un travail similaire réalisé à l'Institut Universitaire de Toulouse (24), G. Le Roch présente lui aussi une méthode comparative des différents contrôles par une cotation de ceux-ci. Les critères majeurs identifiés étaient les suivants :

- Fiabilité de la méthode
- Rapidité de l'analyse
- Exhaustivité de la méthode
- Facilité de la mise en place de la méthode
- Coût en personnel, matériel et acquisition des appareils
- Méthode valide pour les médicaments expérimentaux

Pour chacune des méthodes (double contrôle visuel, gravimétrie et contrôle vidéo-numérique , Qc-Prep® et HPLC-FIA), une cotation de 1 à 5 a été appliquée.

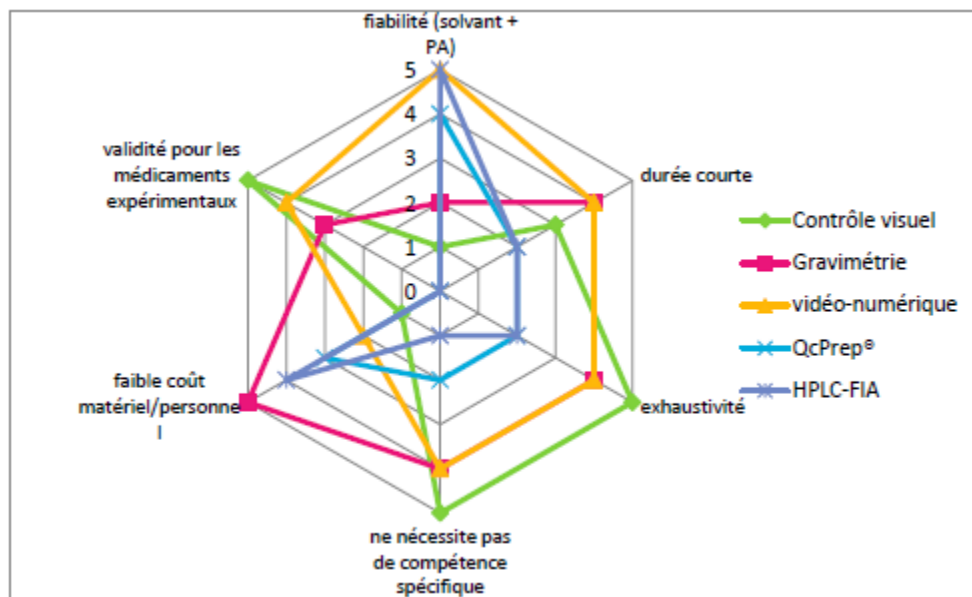


Figure 3 : Cotation des méthodes de contrôle, travaux de Le Roch G. (24)

Le graphique radar présenté sur la **figure 3**, confirme la force du contrôle gravimétrique en termes de rentabilité, d'exhaustivité, rapidité et facilité de mise en place. Celui-ci semble présenter la méthode la plus complète avec le contrôle vidéo-numérique par rapport aux critères définis.

Deux points semblent être à approfondir pour cette méthode gravimétrique : la validité pour les médicaments expérimentaux (total de 3 points sur 5 à la cotation) et la fiabilité du contrôle du solvant et principe-actif (2 points sur 5). En ce qui concerne ces 2 points faibles, l'association à l'identification par code DataMatrix permet de renforcer la méthode pour le contrôle des médicaments expérimentaux ainsi que pour le contrôle du principe actif.

Concernant l'application de ces techniques dans les différents centres hospitaliers, une enquête a été menée en mars et mai 2013 par les équipes de C. Berge-Bouchara *et al.* (39) du centre Hospitalier de Rouen auprès de 59 PUI d'établissements de santé de France. Cette enquête indique que pour 51% des PUI (n=20), les contrôles sont réalisés directement en zone de production, alors qu'ils sont réalisés en partie (n=7) ou en totalité (n=12) dans un laboratoire de contrôle interne.

La grande majorité des PUI interrogées (n=34) réalise des contrôles en cours de production, contrôles préconisés, dans la mesure du possible, par les BPP. Un double contrôle visuel des volumes prélevés est assuré dans 79% des cas et 13% réalisent un contrôle gravimétrique.

Sur le produit fini, toutes les PUI assurent une réconciliation avec la fiche de fabrication et la plupart un contrôle visuel. Un contrôle analytique est réalisé dans 28% des PUI et est libératoire dans 73% d'entre elles.

Une seconde étude réalisée par l'équipe de Descout J. (34) du groupe hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul à Paris confirme l'importance de ces contrôles. Sur les 30 PUI interrogées, 29 pratiquent au moins une méthode de contrôle. Parmi celles-ci, 27 pratiquent un contrôle en cours de fabrication et 12 un contrôle physicochimique sur produit fini.

4- Méthode de contrôle retenue au Centre Oscar Lambret

Le centre Oscar Lambret possède un volume de production conséquent (environ 35 000 préparations par an) et c'est la raison pour laquelle la volonté de notre unité a été de déployer un contrôle des préparations exhaustif et rapide.

Afin de réunir l'intégralité des critères nécessaires à l'obtention du contrôle optimal, le choix de la PUI s'est orienté vers un couplage de la méthode de contrôle gravimétrique *in-process* à l'identification des flacons par code Datamatrix. Ces deux techniques sont associées à un contrôle libératoire pharmaceutique ultime, avant l'envoi des préparations dans les services.

L'association de ces contrôles permet de satisfaire l'intégralité des critères retenus pour répondre à notre définition du contrôle optimal.

- 1- Contrôle du principe actif : **DataMatrix**
- 2- Contrôle de la dose injectée : **Gravimétrie**
- 3- Contrôle du solvant de dilution : **Libératoire**
- 4- Contrôle de la concentration finale : **Gravimétrie + Libératoire**
- 5- Contrôle de l'intégralité de la préparation : **Libératoire**

(a) Description du système gravimétrique

Les balances choisies pour ce contrôle gravimétrique sont les Cytocontrol v0[®] (LourdInnov, Lourdes, France) interfacées au logiciel Chimio (Computer Engineering, Paris France). Il s'agit d'une balance ergonomique conçue pour les opérations spécifiques à la préparation et adaptée à l'utilisation de poches, seringues ou diffuseurs.

Le support est composé d'un bâti contenant la balance de précision, un berceau central permettant le positionnement des poches, une encoche latérale pour la tubulure et des supports latéraux pour les seringues ou diffuseurs (**figure 4**).

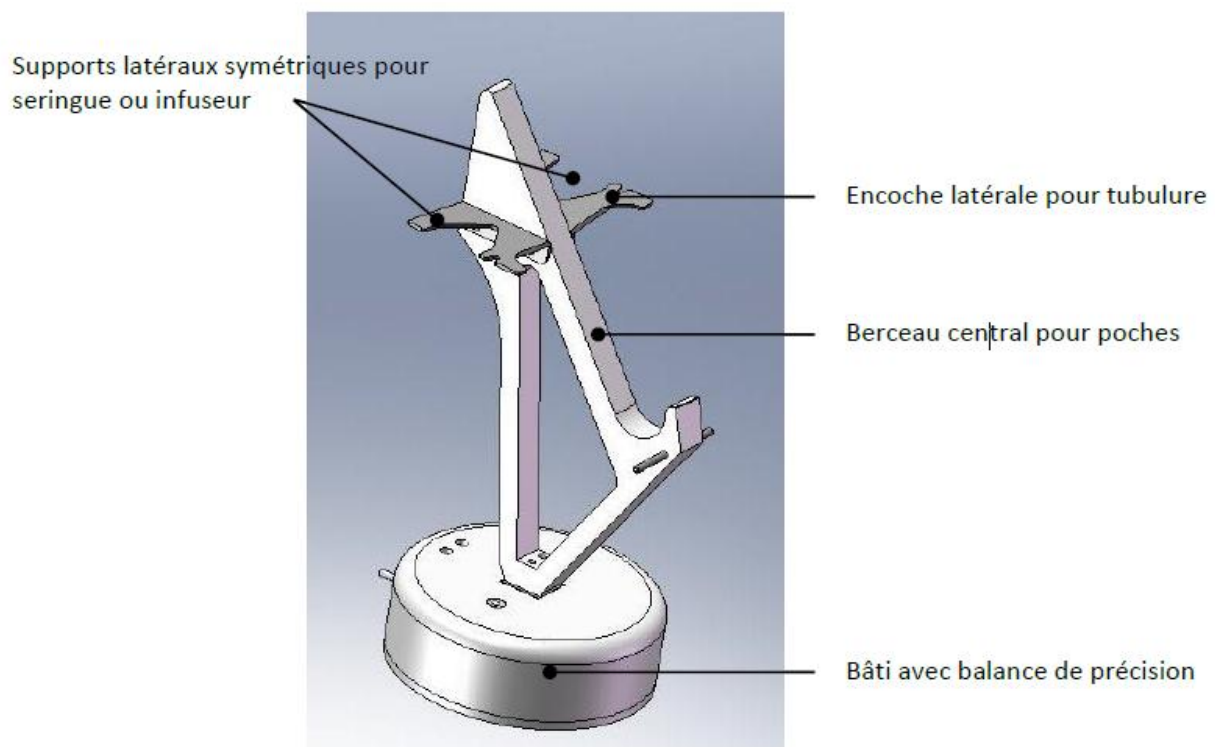


Figure 4 : Schéma du support ergonomique de pesée, Cytocontrol v0[®]

La charge maximale acceptée par l'équipement Cytocontrol v0[®] est de **2kg** sur le berceau central et de **500g** sur les supports latéraux. Au-delà, le capteur de pesée présente un risque d'endommagement entraînant alors une mesure du poids faussée de manière irréversible.

Le support est compatible avec l'ensemble des poches et seringues disponibles sur le marché. En ce qui concerne les diffuseurs, la complexité de forme du dispositif peut entraîner une restriction à l'utilisation de certaines références. Actuellement le support permet l'utilisation des dispositifs Baxter mais le fabricant est ouvert à toute modification du support pour permettre l'utilisation des dispositifs d'une gamme différente (une modification du support est en cours pour permettre l'utilisation des diffuseurs du laboratoire Aseptin'med par exemple).

A chaque fois que l'appareil est déplacé ou débranché, il convient de réaliser une re-calibration du capteur de pesée selon une procédure décrite dans le guide fourni par le fabricant. La re-calibration est réalisée à l'aide d'un poids normé de 2000g. Le 0 et le 2000g sont enregistrés et permettent l'obtention de la droite de calibration.

L'équipement doit être nettoyé avec des lingettes imbibées de solvants tels que Alcool IsoPropanol 70% ou Chlorure de didécylidiléthylammonium (Anios[®] Surfa-safe). Il est bien évidemment conçu pour résister à la stérilisation par acide peracétique ou par peroxyde d'hydrogène, méthode de stérilisation réalisée dans notre unité.

L'acquisition de cet équipement est de l'ordre de 5000 euros par poste de travail. Il s'agit donc d'une méthode peu onéreuse qui ne nécessite, par ailleurs, aucun consommable.

Les balances sont interfacées avec notre logiciel de prescription Chimio[®]. Dans ce logiciel, la prescription est réalisée en mg de principe actif. Une première conversion de la dose en volume se fait automatiquement à partir des informations de concentration de la spécialité pharmaceutique. Cependant, pour le contrôle gravimétrique, ce volume doit ensuite être transformé en poids en faisant intervenir la densité. Celle-ci étant spécifique de chaque spécialité, des demandes à chaque fournisseur ont été nécessaires afin d'obtenir ces données.

Le logiciel Chimio[®] agit comme un assistant et guide le préparateur de manière interactive au travers des étapes de fabrication en vérifiant au fur et à mesure la cohérence du poids en fonction du dispositif et des ajouts et retrait de cytotoxique. Chaque mesure doit présenter une marge d'erreur inférieure au seuil défini (5% pour les volumes ≥ 2 mL et 15% pour les volumes < 2 mL) pour passer à l'étape suivante. La pesée est actée lorsque le capteur se stabilise, le poids est enregistré avec une précision de 0,02g.

Lorsque le poids enregistré est conforme au poids attendu, reflet du volume prélevé, l'étape est affichée en couleur verte (**figure 5**). Si le poids affiché dépasse la limite supérieure ou inférieure autorisée, alors l'étape est affichée en rouge et un message d'erreur s'inscrit sur l'écran de préparation. (**figure 6**). Le préparateur ne peut pas passer à l'étape suivante. Le prélèvement sera alors recommencé avant toute injection.

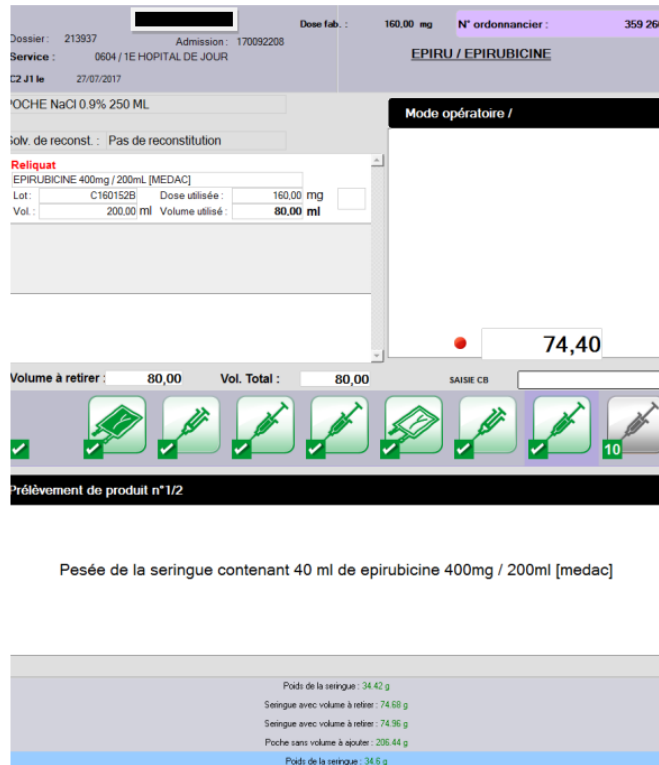


Figure 5: Exemple de *process* de fabrication (Epirubicine 160mg)

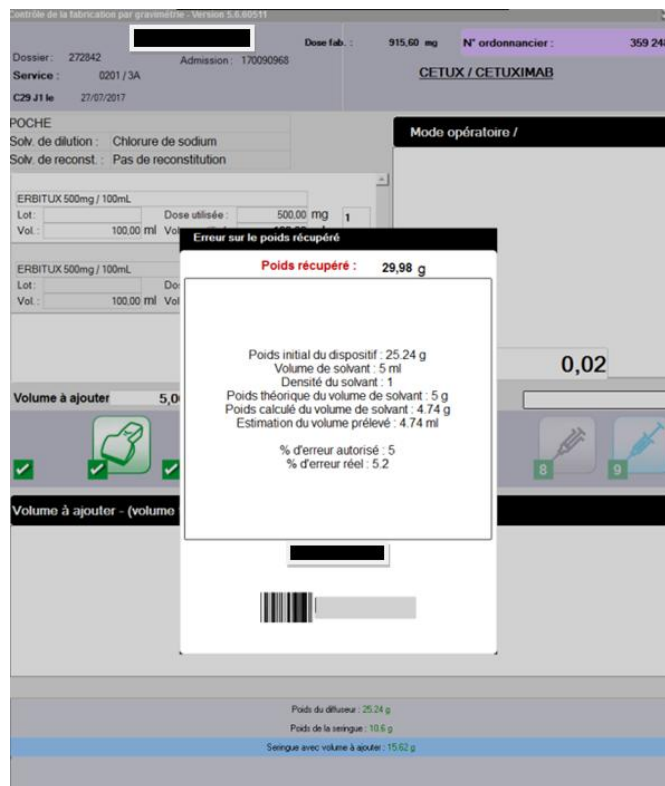


Figure 6 : Exemple d'erreur > 5% (assistant gravimétrique)

(b) Description du système de contrôle des flacons par codes Datamatrix

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, le contrôle gravimétrique ne permet pas l'identification du principe-actif au cours de la préparation (40). C'est pourquoi, cette méthode de contrôle est couplée à un système d'identification des flacons par code DataMatrix.

Cette étape de vérification fait partie intégrante du processus gravimétrique de préparation (**figure 7**). Il s'agit toujours de la première étape qui est bloquante si le flacon scanné ne correspond pas au produit attendu.

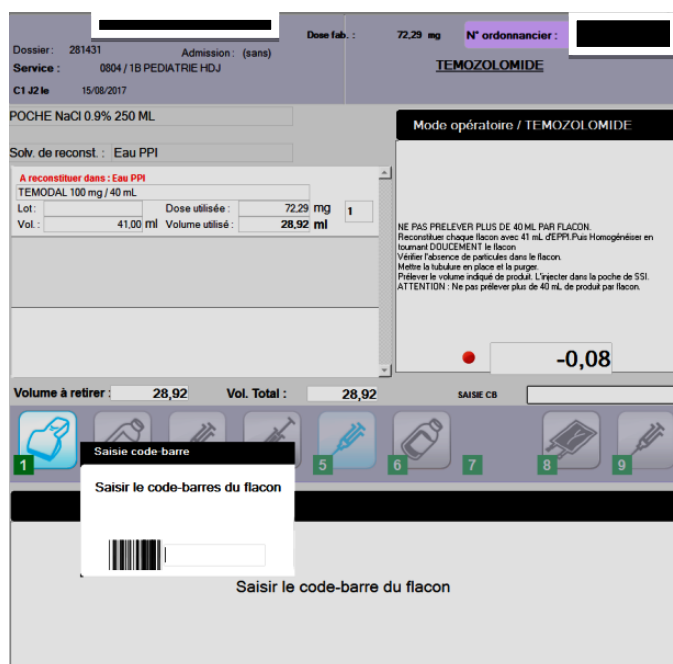


Figure 7 : Identification du flacon *in-process*

Actuellement, seuls quelques laboratoires fournissent des flacons dont les DataMatrix sont lisibles par nos lecteurs.

Au sein de notre unité, un système de ré-étiquetage de l'ensemble des flacons commerciaux a été mis en place (**figure 8**), permettant à la fois une reconnaissance du flacon mais également une traçabilité du lot et de la date de péremption de celui-ci. Cette traçabilité est en accord avec les recommandations des BPP.

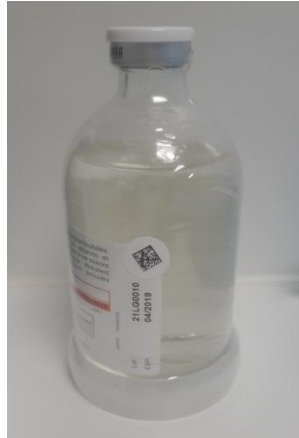


Figure 8 : Exemple de flacon réétiqueté par code DataMatrix

Les codes Datamatrix sont soumis à la norme ISO/IEC 15415 pour la qualité d'impression.

L'identification repose sur la lecture du code CIP 13 qui permet la reconnaissance de la spécialité (nature du PA, dose et volume), ainsi que le lot et la date de péremption de chacun des flacons. Le choix des informations contenues dans le DataMatrix est paramétrable dans le logiciel Chimio® (**figure 9**).

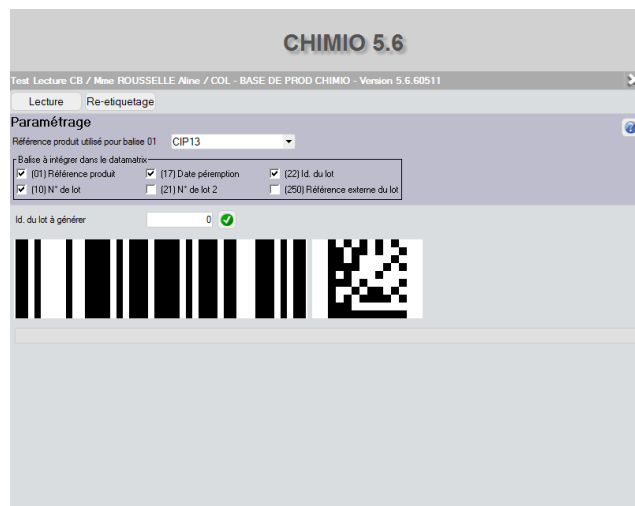


Figure 9 : Intégration du DataMatrix dans le logiciel Chimio®

L'étape de ré-étiquetage est confiée aux préparateurs ou externes en pharmacie après chaque réception de commande et contrôle du bon de livraison.

Un contrôle de celui-ci est ensuite réalisé par un pharmacien à l'aide d'un fichier Excel faisant fonction de « logiciel de contrôle ». Dans ce fichier, les informations figurant sur l'emballage secondaire sont saisies manuellement : CIP 13 **(1)**, lot **(2)** et date de péremption **(3)**, puis sont mises en parallèle avec les informations extraites dans le DataMatrix par scanne du code.

Si les informations discordent, la conformité globale **(4)** est affichée en rouge et empêche la libération de la série de ré-étiquetage (**figure 10**). Une fois la conformité globale validée (**figure 11**), la série est libérée après signature du pharmacien **(5)**.

Pharmacien / Interne :	ROUSSELLE ALINE	Signature :					
Produit :	METHOTREXATE 5000MG/50ML						
CIP : (1)	3400956424306	Conformité globale					
Lot : (2)	4068	Conformité globale				X	(4)
Péremption : (3)	31/03/2019	Détail :					
Contrôle		Conformité globale des CIP				✓	
Nombre de flacons théorique	10	Conformité globale des Lots				X	
Nombre de flacons contrôlés	7	Conformité Nombre de flacons				X	
		Conformité lot étiquette de contrôle				X	
		Conformité CIP étiquette de contrôle				✓	
Etiquette de contrôle	CIP	Lot	Date de péremption				
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	X	31/03/2019	✓	
Saisie des codes barres des produits ré-étiquetés	CIP	Lot					
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	X	31/03/2019	✓	
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	X	31/03/2019	✓	
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	X	31/03/2019	✓	
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	X	31/03/2019	✓	
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	X	31/03/2019	✓	
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	X	31/03/2019	✓	
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	X	31/03/2019	✓	

Figure 10 : Feuille de contrôle de ré-étiquetage non conforme

Pharmacien / Interne :	ROUSSELLE ALINE	Signature :	(5)			
Produit :	METHOTREXATE 5000MG/50ML					
CIP :	3400956424306	Conformité globale				
Lot :	4063	Conformité globale				✓
Péremption :	31/03/2019	Détail :				
		Conformité globale des CIP				✓
		Conformité globale des Lots				✓
		Conformité Nombre de flacons				✓
Contrôle		Conformité lot étiquette de contrôle				✓
Nombre de flacons théorique	10	Conformité CIP étiquette de contrôle				✓
Nombre de flacons contrôlés	10					
Etiquette de contrôle	CIP		Lot		Date de péremption	
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓
Saisie des codes barres des produits ré-étiquetés	CIP		Lot			
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓
0103400956424306104063<FNC1>1719033122288478<FNC1>	3400956424306	✓	4063	✓	31/03/2019	✓

Figure 11 : Feuille de contrôle de ré-étiquetage conforme

Associé à l'identification des flacons par code DataMatrix, le contrôle gravimétrique permet théoriquement un véritable gain en assurance qualité en validant et traçant tous les volumes prélevés et ajoutés dans la poche de chimiothérapie. Néanmoins, au niveau national, cet outil de contrôle gravimétrique est encore peu utilisé en routine et les données concernant l'exactitude, la stabilité dans le temps ainsi que les performances réelles sont manquantes.

C'est pourquoi, l'objectif de ce travail a été, dans un premier temps, de valider l'exactitude des pesées selon la méthodologie de validation des techniques analytiques rédigée par la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP), puis de démontrer la stabilité des balances dans le temps et enfin de présenter les performances de la méthode lors de l'utilisation en routine sur 1400 préparations.

PARTIE II : EVALUATIONS EXPERIMENTALES

II) VALIDATION DE LA METHODE

1- **Introduction**

Lors de l'installation des balances Cytocontrol v0[®], une qualification à l'installation des balances a été réalisée par le fabricant. Cependant, les tests effectués n'étaient pas soumis aux contraintes imposées par la production en routine : flux turbulent, répétition des mesures, variations de pression et de température.

Une validation de l'exactitude des mesures dans les conditions réelles d'utilisation était donc essentielle et avait pour but d'exclure une inexactitude des balances pouvant fausser le contrôle réalisé lors de l'analyse de la déviation dans le temps puis lors des contrôles en routine.

2- **Matériels et Méthodes**

La validation de la méthode a été réalisée selon le profil d'exactitude, décrit dans le guide de validation des méthodes d'analyse (LABO-STAT de Max Feinberg) et dans le guide de validation des méthodes analytiques de commission SFSTP (29,42)

Une première phase de calibration a été réalisée par pesées successives de poids normés en acier inoxydable (Häfner, Oberrot, Allemagne) de 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 et 2000g sur les 4 sites de la balance (berceau, entrefer, aile droite et aile gauche).

Ensuite, pour le calcul de l'erreur totale, sur 3 jours (3 séries), 12 points de validation ont été répétés 4 fois (correspondant aux 4 isolateurs) chaque jour, soit un total de 144 mesures.

Ces 12 points de validation représentaient les volumes limites théoriquement prélevables par les 6 seringues utilisées en routine (seringues luer-lock Becton Dickinson), à savoir :

- 0,5 et 1mL dans la seringue de 1mL
- 1,5 et 3mL dans la seringue de 3mL
- 2,5 et 5mL dans la seringue de 5mL
- 5 et 10mL dans la seringue de 10mL
- 15 et 30mL dans la seringue de 30mL
- 25 et 50mL dans la seringue de 50mL

Le remplissage des seringues se faisait à l'aide d'eau pour préparation injectable de masse volumique 1g/mL (poche d'eau PPI 50mL – Macopharma, référence 16/19A).

Avant chaque série de mesures, une re-calibration a été réalisée de façon à ce que les conditions de manipulation soient parfaitement identiques entre chaque série de mesures (jours 1, 2 et 3).

Finalement, l'exactitude de la pesée a été calculée et exprimée sous la forme de l'erreur totale en pourcentage (somme de la justesse/biais et de la fidélité/variation lors des répétitions).

3- Résultats et discussion

Les résultats obtenus à l'issu des 3 jours de validation sont présentés dans le **Tableau 6**.

	Seringue 1mL		Seringue 3mL		Seringue 5mL	
Volumes (mL)	0,5	1	1,5	3	2,5	5
Biais (%)	4,67	1,83	3,11	1,06	9,13	3,07
Fidélité (%)	2,85	1,79	1,59	1,36	1,06	0,97
Erreur totale (%)	7,52	3,63	4,71	2,42	10,19	4,03

	Seringue 10mL		Seringue 30mL		Seringue 50mL	
Volumes (mL)	5	10	15	30	25	50
Biais (%)	1,43	-0,52	3,74	0,97	3,10	1,35
Fidélité (%)	0,97	0,31	0,47	0,43	0,70	0,42
Erreur totale (%)	2,41	0,82	4,21	1,39	3,8	1,78

Tableau 6 : Erreur totale des prélèvements

Pour l'ensemble des volumes mesurés, l'erreur totale est comprise entre **1,39%** et **10,19%**.

En excluant les prélèvements de 0,5mL dans la seringue de 1mL (erreur totale = 7,52%) et les prélèvements de 2,5mL dans la seringue de 5mL (erreur totale = 10,19%), l'erreur totale est comprise entre 1,39% et 4,71% pour des biais allant de -0,52% à 3,74%, les pesées sont donc exactes pour ces volumes.

Pour les prélèvements de 0,5mL la mesure est juste (4,67%), mais l'erreur totale dépend plus de la fidélité (2,85%) que les autres volumes. Cela est logique puisqu'il s'agit du plus petit volume évalué, certainement moins répétable dans des conditions de flux turbulent.

Si l'on regarde les valeurs indiquées pour le prélèvement de 2,5mL dans la seringue de 5mL, l'erreur totale de 10,19% est imputable au biais qui s'élève à 9,13%. Ce biais peut être rapporté au fait que la seringue de 5mL ne présente pas de graduation à 2,5mL (**figure 12**). Pour un prélèvement de 2,5mL, il semble donc être préférable d'utiliser les seringues de 3mL.

Dans tous les cas, cette étude confirme la fiabilité des prélèvements à la seringue lorsque celle-ci est remplie totalement, surtout pour les grands volumes.



Figure 12 : Seringues de 3 et 5 mL BD

4- Conclusion

Le système de contrôle gravimétrique est exact dans nos conditions de travail.

En plus de la validation, cette étape a permis de revoir nos pratiques en adaptant le choix de la seringue de prélèvement au volume à prélever.

Suite à cette validation, il a été nécessaire de valider l'absence de déviation de la balance dans le temps afin de définir les périodes de re-calibration du système.

III) STABILITE DE LA BALANCE

1- Introduction

Comme il est mentionné dans la littérature, les balances soumises à des contraintes extérieures telles que les variations de pression, de température, les flux turbulents ou encore les nombres répétés de tares ou de pesées semblent être soumises à des fluctuations de stabilité (43,44).

Cette déviation est définie comme étant une variation dans le temps de l'écart entre la masse théorique du poids de référence et celle indiquée par la balance après pesée de ce même poids, rapporté au poids théorique.

En cas de déviation, nous avons la possibilité de re-calibrer à l'aide du poids normé le système de contrôle gravimétrique. Cependant, aucune fréquence de re-calibration n'est donnée par le fabricant.

Nous avons, dans un premier temps, réalisé une étude de la stabilité des balances sur une période de 1 mois, uniquement à l'aide d'un poids de 2000g, sans observer de déviation de la balance (en moyenne + 0,089%). Ce travail était limité par l'unique poids utilisé et par l'absence de recueil d'information sur le nombre de pesées, sur l'impact du moment de la journée et de l'ordre des pesées.

Les nettoyages et les stérilisations des isolateurs étant réalisés toutes les semaines, l'objectif de cette étude a été d'analyser l'éventuelle déviation de nos balances sur 5 jours en évaluant l'impact du poids, du nombre de pesée, du moment de la journée, et de l'isolateur.

2- Matériels et Méthodes

L'étude de déviation réalisée sur une période d'une semaine (5 jours d'activité) a été menée comme suit :

(a) Mesure des poids

J1 à J5 : à 7h30 (avant toute production) et après 17h (après toute manipulation) sur chaque balance de chaque isolateur, des poids de 2, 20, 200 et 2000g ont été mesurés.

L'ordre de passage des poids variait (tirage au sort par blocs statistiques) afin d'évaluer l'impact du changement de poids entre 2 pesées.

Les valeurs obtenues ont ensuite été comparées aux valeurs attendues.

(b) Calcul du nombre de pesées par isolateur

En parallèle de ces mesures, le nombre de pesées par isolateur a été calculé par impression de l'intégralité des rapports de préparation et addition de chaque étape de pesées (**figure 13**).

Détail des étapes :			
1	Contrôle du flacon		
✓	Numéro de lot : C160152B		
2			
✓	Résultat :	0,00 g	Poids théorique : 0,00 g
3	Pesée de la poche initiale de poche nacl 0.9% 100 ml		
✓	Résultat :	127,52 g	Poids théorique : 0,00 g
4	Pesée de la seringue vide		
✓	Résultat :	32,96 g	Poids théorique : 0,00 g
5	Pesée de la seringue + volume à ajouter contenant 45 ml		
✓	Résultat :	78,46 g	Poids théorique : 45,00 g
6	Pesée de la poche sans le volume à retirer de 45 ml		
✓	Résultat :	82,10 g	Poids théorique : 45,00 g
7	Pesée de la seringue vide		
✓	Résultat :	35,86 g	Poids théorique : 0,00 g
8	Prélèvement de 45 ml du flacon de epirubicine 400mg / 200ml [medac]		
✓			
9	Pesée de la seringue + AK 45 ml de epirubicine 400mg / 200ml [medac]		
✓	Résultat :	81,72 g	Poids théorique : 45,50 g
10	Injection dans la poche de poche nacl 0.9% 100 ml de 45 ml du flacon de epirubicine 400mg / 200ml [medac]		
✓			
11	Pesée de la poche finale		
✓	Résultat :	127,90 g	Poids théorique : 45,50 g
12			
✓	Résultat :	0,00 g	Poids théorique : 0,00 g

Figure 13 : Exemple de rapport de gravimétrie

Le nombre de pesées par jour et par isolateur est donc calculé par la somme de cette analyse par préparation.

(c) Analyse statistique

Afin de déterminer la stabilité de la balance, une analyse de covariance a été réalisée (ANCOVA).

L'analyse principale évaluait la déviation du système (D en %) définie comme étant la valeur absolue de l'écart entre le poids mesuré et le poids théorique, rapporté au poids théorique.

L'analyse secondaire consistait à déterminer l'impact éventuel du jour, moment de la journée (matin ou soir) ; de l'isolateur (1, 2, 3 ou 4), du poids théorique (2g, 20g, 200g, 2000g) ainsi que du nombre de pesées (en cumulatif au cours du temps) sur le risque de déviation.

L'objectif étant de démontrer la stabilité dans le temps, les facteurs « jour » et « moment de la journée » devaient être non-significatifs. Dans un contexte d'ANCOVA cela signifiait que ces 2 facteurs n'entraînaient pas de variabilité dans les résultats.

3- Résultats et discussion

Lors de la période d'observation, 523 préparations ont été réalisées sur les 4 isolateurs. Cela correspondait à un total de 4402 pesées. Les détails des pesées sont présentés dans le **tableau 7**.

Isolateur	1		2		3		4	
	Prép	Pesées	Prép	Pesées	Prép	Pesées	Prép	Pesées
J1	19	152	27	215	51	448	61	539
J2	26	224	0	0	58	489	19	152
J3	38	276	31	179	64	603	43	403
J4	25	221	0	0	53	445	8	56
J5	0	0	0	0	0	0	0	0
Cumulé par semaine	108	873	58	394	226	1985	131	1150

Tableau 7 : Nombre de préparations et de pesées par jour et par isolateur

Les valeurs de déviation sont exposées dans le **tableau 8** pour l'ensemble des mesures (n=144) ainsi que pour chaque modalité des facteurs testés.

D (%)	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	SD
Total	144	0.1	0	9	0.4	0.9
Jour						
1	32	0	0	2	0.3	0.6
2	32	0.1	0	9	0.7	1.6
3	32	0	0	1	0.2	0.4
4	32	0.1	0	3	0.4	0.7
5	16	0.1	0	2	0.3	0.6
Moment						
Matin	80	0	0	9	0.4	1.1
Soir	64	0.1	0	2	0.3	0.6
Isolateur						
1	36	0	0	2	0.3	0.6
2	36	0	0	3	0.4	0.7
3	36	0.2	0	9	0.6	1.5
4	36	0	0	2	0.2	0.5
Poids (g)						
2	36	1	0	9	1.3	1.5
20	36	0.1	0	0.8	0.2	0.1
200	36	0	0	0.6	0.1	0.1
2000	36	0	0	0.4	0	0.1

Tableau 8 : Description de la valeur absolue du (poids mesuré - poids théorique)/poids théorique (%)

La moyenne de déviation est de **0,4% ± 0,9%** pour les 144 valeurs.

Concernant l'analyse secondaire (**tableau 9**), les facteurs « jour », « moment », « isolateur » et « nombre de pesée » ne sont pas significatifs.

L'évaluation sur l'intégralité des poids démontre donc l'absence de déviation dans le temps des balances quel que soit le nombre de pesées. Néanmoins cette étude confirme que la pesée des petits volumes (2g, voir **figure 14** et **tableau 9**) est plus variable que pour les poids de 20, 200 et 2000g. Cela n'impacte pas notre capacité à peser ce poids, la déviation pour les 36 mesures étant de $1,3\% \pm 1,5\%$.

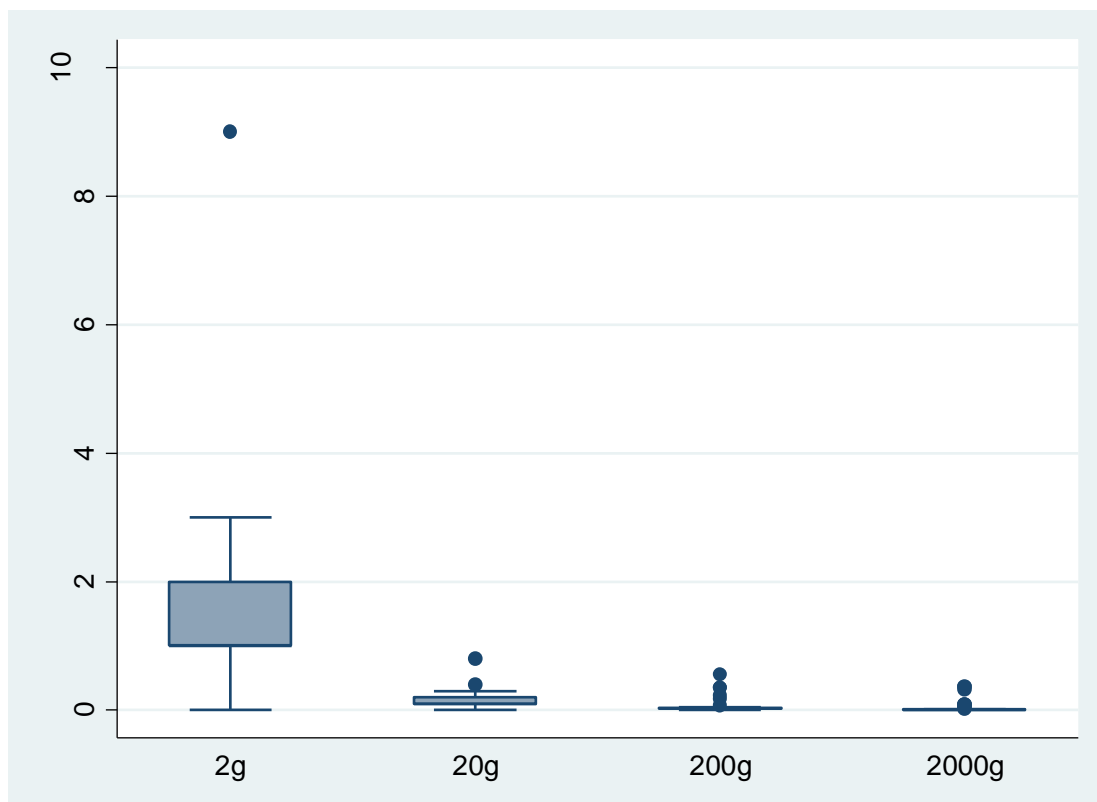


Figure 14 : Représentation graphique de la valeur absolue de la déviation (%) en fonction des poids pesés

	Coeff	IC95%	P
Poids			<0.001
2000g	0	-	
200g	+0.02	-0.33 à +0.39	NS
20g	+0.11	-0.24 à +0.47	NS
2g	+1.24	+0.88 à +1.60	<0.001
Jour	+0.02	-0.2 à +0.21	NS
Moment			NS
Matin	0	-	
Soir	-0.05	-0.36 à +0.26	NS
Isolateur			NS
1	0	-	
2	+0.03	-0.34 à +0.41	NS
3	+0.37	-0.15 à +0.90	NS
4	-0.05	-0.46 à +0.36	NS
Nombre pesées	<0.01	<0.01 à <0.01	NS

Tableau 9 : résultats de l'ANCOVA de la valeur absolue de la déviation (D) en %

4- Conclusion

Les balances sont stables sur les 5 jours d'activité, permettant une re-calibration du système uniquement lors des étapes de nettoyage et de stérilisation hebdomadaire des isolateurs.

Les facteurs jour, moment, nombre de pesées n'ont pas d'impact sur la précision de la balance. La précision de la balance sera donc la même, quel que soit le jour, en début ou en fin de journée et que la balance ait été très utilisée ou non.

Comme lors de l'étape de validation, la pesée du poids de 2g est plus variable sans impacter la capacité de mesurer ce poids.

Bien que pouvant impacter la stabilité de la balance, les facteurs « variations de pression » et « température » n'ont pas été intégrés à cette étude car ce sont des variables contrôlées et monitorées ne devant pas changer dans le temps.

Le système gravimétrique choisi dans notre unité est donc un outil exact dans sa prise de pesée, ne déviant pas dans le temps. Une évaluation des performances en routine peut être envisagée.

IV) EVALUATION DES PERFORMANCES EN ROUTINE

1- Introduction

Le contrôle gravimétrique *in-process* permet une vérification de l'ensemble des prélèvements lors de la préparation. Pour chacun de ceux-ci, un seuil maximal de tolérance (en %) est paramétré dans le logiciel.

Si la valeur de la pesée est comprise dans l'intervalle de tolérance, qui englobe cette valeur cible, l'étape est validée et l'assistant passe à l'étape suivante.

En cas de prélèvement supérieur au seuil maximal autorisé, l'étape est bloquée. Aussi, notre étude, basée sur les performances de ce système de contrôle, s'est déroulée en plusieurs étapes.

- Analyse du taux de non-conformité des prélèvements de médicaments anticancéreux
- Analyse des causes de non-conformité sur des critères propres aux molécules (densité, couleur) ou sur des critères de volumes de prélèvements
- Calcul de la justesse des prélèvements inclus dans la borne de tolérance fixée

L'idée de ce travail était, dans un premier temps, de démontrer la capacité du système à intercepter les erreurs de prélèvements sur le médicament anticancéreux.

Dans un deuxième temps, et afin d'anticiper ces erreurs, une analyse statistique a été réalisée sur différents critères afin de déterminer les facteurs de risques conduisant à ces erreurs et ainsi de diminuer à l'avenir, et en connaissant les cas à risques, notre taux de non-conformités.

2- Matériels et Méthodes :

De façon rétrospective, 1400 préparations ont été analysées (50 préparations/molécule pour 28 molécules différentes). Pour chacune d'entre elles, plusieurs critères ont été extraits à partir du rapport de gravimétrie proposé par le logiciel Chimio[®] :

- Identification du flacon par code DataMatrix
- Dose prescrite
- Numéro d'ordonnancier
- Volume de médicament nécessaire à la préparation
- Poids théorique (calculé à partir des données de masse volumique par le logiciel)
- Poids de la seringue de prélèvement vide
- Poids de la seringue de prélèvement remplie

A partir de ces données, le poids du prélèvement a été calculé (poids de la seringue remplie – poids de la seringue vide) et l'écart (%) a été calculé à partir du poids théorique indiqué. La marge d'erreur autorisée a été fixée à $\pm 5\%$ pour tous les prélèvements dont le volume était $> 2\text{mL}$ et $\pm 15\%$ pour les volumes $\leq 2\text{mL}$.

Pour chaque prélèvement non-conforme, les poids avant et après correction de l'étape ont été sauvegardés, autorisant l'analyse des non-conformités.

A partir de ces résultats, le taux de non-conformité (en %) a été calculé en rapportant le nombre de prélèvements dépassant les limites et recommencés au nombre total de prélèvements réalisés.

L'évolution de l'erreur a été objectivée en donnant les erreurs minimales et maximales faites avant et après correction.

Dans une deuxième partie de ce travail, une analyse de la covariance (ANCOVA) a été réalisée sur l'ensemble des prélèvements afin de déterminer les facteurs impactant la variabilité des résultats.

Pour cela, plusieurs variables explicatives possibles ont été étudiées selon plusieurs hypothèses :

- Poids théorique du prélèvement

Hypothèse : Les difficultés de prélèvement (variable et erroné) sont plus fréquentes pour les petits volumes

- Molécule

Hypothèse : Certaines molécules sont plus difficiles à prélever que d'autres

- Couleur (incolore vs colorée ; colorée = épirubicine, doxorubicine et doxorubicine liposomale pegylée)

Hypothèse : Les volumes de solutions colorées sont plus facilement ajustables à la seringue

3- Résultats et discussion :

(a) **Analyse du taux de non-conformités**

Sur les 1400 préparations, **1718** prélèvements ont été analysés (il peut y avoir plusieurs prélèvements pour une préparation si le volume dépasse les capacités de la seringue). Après identification du flacon par code DataMatrix, aucune erreur de sélection du flacon n'a été réalisée sur les 1400 préparations. Sur les 1718 prélèvements, 45 d'entre eux ont été recommencés et 6 ont nécessité une intervention de la part du pharmacien (forçage de l'étape). Cela correspond alors à un taux global de non conformités de **2,61%**. Les résultats des non-conformités par molécules sont présentés dans le **tableau 10**.

Les 6 cas forcés par le pharmacien et non recommencés correspondent à des prélèvements considérés comme non conforme par l'ordinateur mais qui s'avèrent bons après double contrôle par un manipulateur. Ce blocage peut-être lié à un défaut de prise de mesure sur la seringue vide, induisant alors un biais dans le calcul du volume prélevé. En effet, les balances de précision étant très sensibles, si le bâti de celles-ci est en contact avec un autre objet (câble, flacon...), le poids enregistré sera incorrect au moment de la prise de mesure.

Molécule	Nombre de préparations	Nombre de prélèvements	Nombre de prélèvements recommandés	Nombre de prélèvements forcés
Fluorouracile	50	59	0	0
Pemetrexed	50	50	0	0
Bevacizumab	50	53	1	0
Bleomycine	50	50	5	2
Doxorubicine Liposomale pegylée	50	50	1	0
Carboplatine	50	68	1	0
Cisplatine	50	117	1	0
Docetaxel	50	50	1	0
Doxorubicine	50	58	1	0
Cyclophosphamide	50	54	0	0
Epirubicine	50	84	1	0
Cetuximab	50	141	1	0
Etoposide phosphate	50	50	1	1
Etoposide	50	50	1	0
Gemcitabine	50	62	0	0
Eribuline	50	50	3	1
Trastuzumab IV	50	50	3	0
Ifosfamide	50	116	4	0
Irinotecan	50	51	0	0
Cabazitaxel	50	50	2	0
T-DM1	50	50	4	0
Nivolumab	50	50	1	0
Oxaliplatine	50	54	0	0
Paclitaxel	50	50	4	1
Pertuzumab	50	50	0	0
Topotecan	50	51	2	1
Vincristine	50	50	4	0
Vinorelbine	50	50	3	0
Total	1400	1718	45	6

Tableau 10 : Analyse descriptive des prélèvements par molécule

Sur les 45 prélèvements interceptés, 33 prélèvements (73,3%) étaient sous-dosés avec un minimum de -5,05% et un maximum de -55,34% et 12 prélèvements (26,7%) étaient sur-dosés avec un minimum de 5,24% et un maximum de 37,03%.

Le détail des erreurs est présenté dans le **tableau 11**.

Molécule	Volume théorique	Volume prélevé	Erreur relative (%)
bevacizumab	13,60	12,91	-5,05
bleomycine	10,00	9,44	-5,6
bleomycine	10,00	10,54	5,4
bleomycine	10,00	9,49	-5,1
bleomycine	10,00	9,48	-5,2
bleomycine	10,00	9,20	-8
cabazitaxel	2,76	2,55	-7,61
cabazitaxel	3,82	3,50	-8,38
carboplatine	12,00	11,26	-6,17
cetuximab	45,49	41,71	-8,3
cisplatine	45,00	23,55	-47,66
docetaxel	4,90	4,49	-8,28
doxorubicine	20,00	18,68	-6,61
doxorubicine lip peg	19,50	20,52	5,24
epirubicine	45,00	40,16	-10,76
eribuline	4,41	4,19	-5,08
eribuline	4,80	5,06	5,33
eribuline	4,41	4,81	9,14
etopophos	22,12	9,88	-55,34
etoposide	3,64	3,97	9,03
ifosfamide	43,00	56,16	30,6
ifosfamide	50,00	68,52	37,03
ifosfamide	50,00	65,44	30,87
ifosfamide	50,88	29,84	-41,36
nivolumab	35,70	38,41	7,58
paclitaxel	25,90	23,66	-8,65
paclitaxel	23,47	21,95	-6,46
paclitaxel	19,90	18,89	-5,08
paclitaxel	19,91	18,76	-5,77
T-DM1	10,89	10,31	-5,31
T-DM1	19,80	9,02	-54,42
T-DM1	11,34	10,64	-6,14
T-DM1	10,95	10,39	-5,12
topotécán	0,65	0,75	15,15
topotécán	2,86	2,69	-5,78
trastuzumab IV	17,43	16,44	-5,68
trastuzumab IV	15,59	14,62	-6,23
trastuzumab IV	16,90	15,78	-6,6
vincristine	1,18	0,95	-19,76
vincristine	0,51	0,68	32,61
vincristine	0,39	0,50	28,82
vincristine	2,00	1,31	-34,3
vinorelbine	5,56	5,17	-6,93
vinorelbine	4,32	3,98	-7,84
vinorelbine	4,88	4,30	-11,97

Tableau 11 : Analyse des prélèvements erronés avant correction de l'étape de prélèvement

L'étape de correction a permis d'obtenir un écart moyen, en valeur absolue, de $2,81\% \pm 2,35\%$ sur ces 45 prélèvements. L'écart moyen sur l'intégralité des 1718 prélèvements, après correction des erreurs, était donc de $1,78\% \pm 1,61\%$. Il était de $4,19\% \pm 3,8\%$ pour les volumes $\leq 2\text{mL}$.

Le détail des résultats avant et après correction sont présentés dans les **tableaux 12 et 13**.

Les répartitions des erreurs pour les volumes $> 2\text{mL}$ et $\leq 2\text{mL}$ sont présentées dans les **figures 15 et 16**.

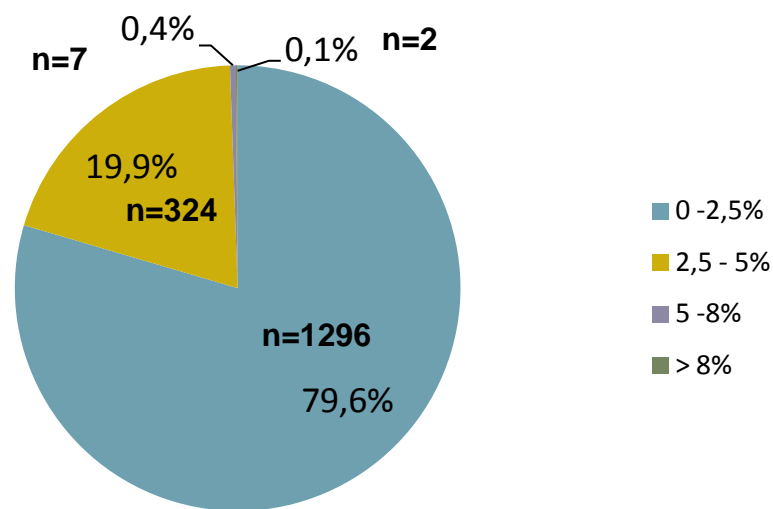


Figure 15 : Répartition des erreurs de prélèvements pour les volumes supérieurs à 2mL

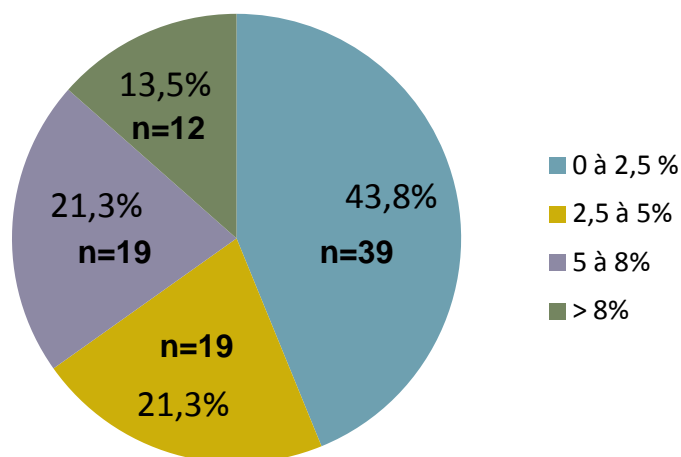


Figure 16 : Répartition des erreurs de prélèvements pour les volumes inférieurs à 2mL

Pour les prélèvements dont le volume est inférieur ou égal à 2mL, 86% présentent une erreur comprise entre 0 et 8%. Seuls 12 prélèvements sur les 89 sont au-dessus du seuil des 8%.

Ces résultats sont encourageants et nous ont permis d'entreprendre une diminution de notre marge de tolérance pour ces petits volumes. Le seuil de tolérance, initialement de 15%, a donc été diminué à **8%**.

Bien que l'intégralité des prélèvements observés ne soit pas inférieure à cette nouvelle norme de 8%, les résultats nous permettent de confirmer la capacité de la méthode à obtenir des prélèvements dont la justesse est inférieure à cette borne de tolérance. Aussi, les erreurs > 8% pour les prélèvements inférieurs à 2mL seront par la suite analysées pharmaceutiquement au cas par cas.

Déviation (%)	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	SD
Total	1,718	1.5	0	55.3	2.1	3.5
Type de molécule						
5 FU	59	1.1	0	4.7	1.4	1.1
Bevacizumab	53	0.8	0	5.1	1.1	1.1
Bleomycine	50	4.3	0.6	8.5	4.1	1.4
Cabazitaxel	50	2.5	0.2	9.3	2.8	1.9
Carboplatine	68	1.9	0	6.2	1.8	1.1
Cetuximab	141	1.1	0	8.3	1.1	0.8
Cisplatine	117	0.9	0	47.7	1.5	4.4
Cyclophosphamide	54	1.9	0.2	4	1.9	0.9
Docetaxel	50	1.8	0	8.3	2	1.5
Doxorubicine	58	1.1	0	6.6	1.4	1.2
Doxorubicine LIP Peg	50	1.3	0.1	5.2	1.6	1.1
Epirubicine	84	0.5	0	10.8	0.7	1.2
Eribuline	50	1.9	0.3	15.1	2.6	2.5
Etoposide phosphate	50	1.3	0	55.3	2.8	7.8
Etoposide	50	1.9	0.1	9	2.1	1.6
Gemcitabine	62	1.3	0	3.3	1.3	0.8
Ifosfamide	116	1.2	0	41.4	2.4	6.3
Irinotecan	51	1.7	0	13.9	2.2	2.2
Navelbine	50	2.4	0.2	12	2.8	2.1
Nivolumab	50	1	0.1	7.6	1.3	1.3
Oxaliplatine	54	2	0.1	7.2	1.9	1.4
Paclitaxel	50	3.9	1.1	8.7	3.9	1.2
Pemetrexed	50	1.2	0	4.7	1.5	1.2
Pertuzumab	50	1.7	0.1	3.3	1.6	0.8
TDM1	50	2	0.3	54.4	3.3	7.5
Trastuzumab IV	50	1.6	0	6.6	2	1.6
Topotecan	51	2.3	0.1	21	4	4.4
Vincristine	50	3.4	0.3	34.3	5.6	7.7
Vinorelbine	50	2.4	0.2	12	2.8	2.1

Tableau 12 : Analyse descriptive des résultats avant correction des prélèvements non-conformes

Déviation (%)	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	SD
Total	1,718	1,43	0	20.97	1,78	1,61
Type de molécule						
5 FU	59	1.1	0	4.7	1.4	1.1
Bevacizumab	53	0.8	0	4.05	1.04	0.93
Bleomycine	50	3.29	0.15	5.80	3.33	1.19
Cabazitaxel	50	2.37	0	4.88	2.23	1.34
Carboplatine	68	1.86	0	4.66	1.76	1.0
Cetuximab	141	1.09	0.01	2.47	1.1	0.6
Cisplatine	117	0.9	0.01	4.02	1.13	0.75
Docetaxel	50	1.74	0.04	4.85	1.84	1.74
Doxorubicine	58	1.08	0	4.49	1.26	0.97
Doxorubicine LIP Peg	50	1.29	0.08	3.98	1.51	1.29
Cyclophosphamide	54	1.89	0.22	3.98	1.89	0.9
Epirubicine	84	0.49	0	3.41	0.61	0.56
Eribuline	50	1.88	0.29	15.1	2.41	1.88
Etoposide phosphate	50	1.17	0.01	10.19	1.65	7.8
Etoposide	50	1.91	0.08	4.89	2.0	1.26
Gemcitabine	62	1.28	0.02	3.26	1.34	0.79
Trastuzumab IV	50	1.56	0.02	4.96	2.01	1.56
Ifosfamide	116	1.2	0.02	3.35	1.2	0.08
Irinotecan	51	1.7	0	13.9	2.2	2.2
Nivolumab	50	0.9	0.08	4.17	1.12	0.95
Oxaliplatine	54	1.96	0.07	4.95	1.81	1.4
Paclitaxel	50	3.87	1.14	5.29	3.72	0.87
Pemetrexed	50	1.23	0.01	4.73	1.46	1.16
Pertuzumab	50	1.66	0.11	3.35	1.62	0.78
TDM1	50	1.92	0.25	4.95	2.06	1.26
Topotecan	51	2.09	0.15	20.97	3.57	3.91
Vincristine	50	2.97	0.15	14.81	3.74	3.25
Vinorelbine	50	2.37	0.15	6.14	2.54	1.36

Tableau 13: Analyse descriptive des résultats après correction des prélèvements non-conformes

(b) ANCOVA

Les résultats de l'ANCOVA sont présentés dans le **tableau 14**.

Comme envisagé, le poids théorique du prélèvement est significatif ($p < 0,001$), les prélèvements de petits volumes conduisent à des résultats plus variables que pour les grands volumes (coefficient négatif). De ce fait, 2 molécules sortent significatives (topotécan et vincristine) et augmentent l'erreur faite lors du prélèvement (coefficients positifs, respectivement +4,79 et +8,54).

Les prélèvements d'ifosfamide et de T-DM1 sont également très variables (significatifs à l'ANCOVA) mais possèdent des coefficients négatifs (respectivement -7,46 et -6,81). Cette variabilité s'explique par l'existence de prélèvements non-conformes avec une erreur importante (-55,42% pour TDM-1 et -41,36% pour ifosfamide) (**Tableau 11**). Malgré cette variabilité de prélèvements, l'erreur globale reste faible, inférieure à la moyenne des autres molécules car il s'agit de gros volumes.

L'interaction entre la molécule et le poids est significative pour ces 4 molécules. Ce n'est donc pas la molécule elle-même qui est responsable de l'erreur mais les poids/volumes à peser.

	Coeff	IC95%	P
Intercept	+2.7	+2.36 à +3.0	
Molécule			<0.001
Autre	0	-	
Ifosfamide	-7.46	-11.32 à -3.60	<0.001
TDM1	-6.81	-10.51 à -3.10	<0.001
Topotecan	+4.79	+2.84 à 6.75	<0.001
Vincristine	+8.54	+6.21 à +10.88	<0.001
Poids théorique	-0.03	-0.04 à -0.02	<0.001
Molécule#poids			<0.001
Autre	0	-	
Ifosfamide	+0.21	+0.11 à +0.30	<0.001
TDM1	+0.62	+0.34 à +0.90	<0.001
Topotecan	-1.98	-2.95 à -1.01	<0.001
Vincristine	-4.06	-5.62 à -2.50	<0.001

Tableau 14 : Résultats de l'ANCOVA par molécules

Concernant la couleur de la solution, les analyses descriptives montrent que la déviation moyenne des solutions colorées est plus faible que les autres molécules non colorées ($1,04\% \pm 0,90\%$ versus $1,85\% \pm 1,61\%$). Cette analyse est en accord avec les résultats de l'ANCOVA (**figure 17**) Cependant, en raison de l'important différentiel du nombre de valeurs ($n=192$ pour les solutions colorées et $n=1526$ pour les solutions non-colorées), la différence n'est pas significative.

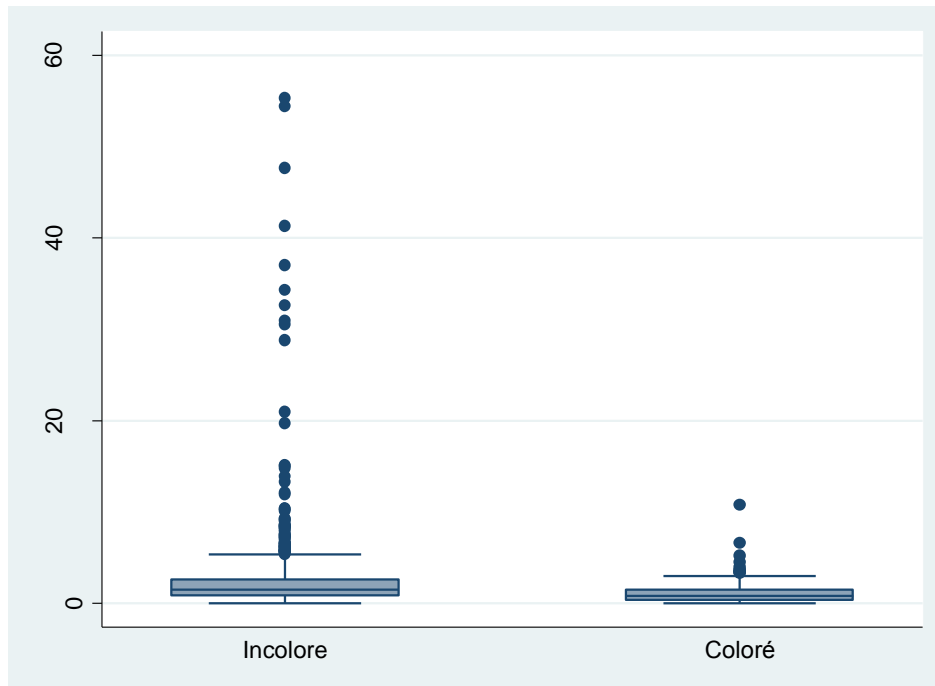


Figure 17 : Représentation de la déviation absolue des solutions incolores vs colorées

4- Conclusion

Aucune erreur de sélection de flacon n'a été intercepté par le système d'identification des flacons par code DataMatrix. Le système gravimétrique nous a permis d'intercepter des erreurs de prélèvements (2,61% de non conformités) qui auraient pu conduire, en l'absence de correction du volume de prélèvement, à un sous-dosage dans 73,3% des cas (jusque -55,34% d'erreur) ou à un surdosage de la préparation dans 26,7% (jusque 37,03% d'erreur).

Il nous paraissait, dans un premier temps, vraisemblable que la difficulté de ces prélèvements était en lien avec les critères liés à la molécule et notamment la couleur de la solution prélevée. L'analyse de covariance nous a menés à l'unique conclusion que la seule variable explicative était le poids (le volume) de prélèvement.

V) DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALES

Nous avons donc démontré que le système de contrôle gravimétrique basé sur l'utilisation des balances Cytocontrol v0[®] interfacées avec le logiciel Chimio[®] permet une sécurisation de 100% de notre production. L'analyse de 1400 préparations nous a permis de démontrer la capacité du système à intercepter les erreurs (2,61% de non-conformité) mais surtout, a permis de mettre en évidence une bonne précision globale de l'équipe sur les prélèvements (erreur moyenne de 1,78% sur l'ensemble des 1718 prélèvements) et l'absence d'erreur de sélection des flacons.

Ce système ne dévie pas sur la semaine d'activité, il s'agit d'un outil fiable en routine, permettant une libération des préparations en accord avec les exigences réglementaires.

Cet outil, facile à mettre en place et nécessitant peu de formation, est actuellement utilisé à l'institut Curie de Paris. L'étude publiée par l'équipe de Fouque J *et al.* (27) fait état d'un taux de non-conformités sur la dose de 1,40% (8 erreurs de dose sur les 570 préparations). Par ailleurs, leur étude des performances par un contrôle analytique final (QCPrep[®]) sur les 46 préparations de paclitaxel, montre une différence non significative entre les 2 méthodes.

n = 46		Qc-prep [®]	Gravimetry	
PTX concentration (mg/mL)	Average	0.450	0.437	
	SD	0.10577	0.09994	
F Test	F calc		1.12	
	F tab		1.64	No significant difference
Paired difference test	T calc		1.00	
	T tab		2.01	No significant difference
Determination coefficient	R ²	0,977		Bags homogeneization

Figure 18 : Résultats de l'étude de J.Fouque *et al.* (27)

L'étude de L.Carrez (32), qui compare la méthode gravimétrique *in-process* au double contrôle visuel indique que le contrôle gravimétrique est la seule méthode qui permet la détection de toutes les erreurs commises (5 erreurs détectées par la gravimétrie versus 2 par le double contrôle visuel sur un ensemble de 151 et 143

préparations.) Celui-ci rapporte également un « insuccès du contrôle gravimétrique à garantir une précision à 5% de toutes les doses ». Notre étude, montre, quant à elle, que nous sommes en mesure de garantir une précision sur les doses < 5% pour tous les prélèvements dont le volume est supérieur à 2mL et 97,38% de l'ensemble des prélèvements en incluant les petits volumes.

Le contrôle par vidéosurveillance est l'outil le plus proche de notre système, il est intéressant de comparer ces 2 méthodes en termes d'interception des non-conformités de production. Sur huit mois d'utilisation, l'unité de reconstitution des cytotoxiques du CH de la Rochelle (25) a réalisé 2140 préparations de chimiothérapies sous le contrôle par vidéo-assistance. Le système a permis d'arrêter 3 erreurs de volumes de seringues qui auraient abouti à un surdosage. Il a aussi permis l'interception d'un flacon de docetaxel à la place d'un flacon d'étoposide. Notre étude nous a, quant à elle, permis l'interception de 45 prélèvements sur un total de 1718, soit un taux de non-conformité de 2,61%. En ce qui concerne le contrôle de la molécule, aucune étude n'a été réalisée pour déterminer ce taux d'interception. Cependant, le choix du flacon s'effectue lors de l'étape de *picking* (choix des dispositifs nécessaires à la préparation) et par conséquent, le risque d'erreur de sélection de flacon est moindre au démarrage de la préparation.

Bien que notre système soit performant, certains points s'identifient comme étant des limites à cette méthode de contrôle :

Premièrement, le module d'assistance gravimétrique ne permet pas le contrôle du poids initial de la poche. Cette limite autorise alors la préparation d'un cytotoxique dans un mauvais volume de dilution. Ainsi, bien que la dose du médicament soit exacte, l'exactitude de la concentration finale n'est pas garantie. Lors de la validation pharmaceutique, le volume de la poche est imposé sur le logiciel Chimio[®]. Ce volume impacte la confection du panier nécessaire à la préparation et par conséquent, le choix de la poche adaptée. La première étape de *picking* est donc très importante et présente une première barrière au contrôle du volume. A l'initiation de la préparation, le préparateur vérifie que le volume indiqué sur l'étiquette soit identique à celui de la poche présente dans le panier. Enfin, lors du contrôle libératoire ultime, le volume est à nouveau contrôlé par le pharmacien. Ces 3 étapes sont complémentaires pour l'assurance de la bonne concentration finale mais font

appel à une intervention humaine, et donc, à un risque d'erreur incontrôlable. L'idée de notre équipe a été d'implémenter le poids moyens des poches standards fournies par les industriels afin de permettre un rejet du logiciel en cas de choix du mauvais volume de dilution. A l'heure actuelle, le logiciel Chimio[®] ne permet pas cette fonctionnalité mais une mise à jour est en cours de développement afin de la permettre.

Deuxièmement, la question des prélèvements des solutions issues d'une reconstitution de lyophilisats se pose. Le prélèvement nécessaire à la reconstitution du flacon, bien que contrôlé, peut ne pas être totalement exacte (dans l'intervalle d'erreur défini) et entrainer une concentration de la solution reconstituée inexacte. Autrement dit, même si le prélèvement de la solution reconstituée est bon, la dose pour le malade peut être faussée par une solution trop diluée ou trop concentrée. Néanmoins, notre étude sur la justesse des reconstitutions tend à montrer que l'erreur faite sur cette étape est faible (erreur de $1,56\% \pm 0,62\%$ avec $n=200$ reconstitutions)

Par ailleurs, l'expérience nous a permis d'identifier le poids initial comme étant une limite dans la sécurisation de l'étape de reconstitution. En effet, lors de la préparation, le poids du flacon est enregistré par l'assistant gravimétrique qui autorise alors un poids erroné, au même titre que pour le volume de dilution. Lors d'une série de reconstitutions de flacons (exemple : trastuzumab IV), le manipulateur pourra réaliser une double reconstitution du flacon sans que le logiciel ne soit bloquant. Aussi, une demande d'amélioration a été effectuée, permettant l'implémentation des poids de flacons dans le logiciel Chimio[®].

Finalement, l'identification des flacons par code DataMatrix apparait comme étant un outil indispensable dans le processus. L'intérêt du ré-étiquetage n'est plus à démontrer, il permet une sécurisation supplémentaire et une optimisation du circuit par dématérialisation. Cependant, l'étape de ré-étiquetage reste une tâche chronophage puisque 82,22% [N= 33 377 flacons/an en 2016] sont actuellement à ré-étiqueter. Un effort est à prévoir de la part des industriels qui s'inscrivent dans une démarche d'amélioration et tendent à répondre aux besoins des utilisateurs ainsi qu'à l'utilisation de ces nouvelles technologies. Aussi, ce paramètre fait partie des critères de choix de notre unité lors de la mise en place d'un nouveau marché. En

2017, le laboratoire Accord a été choisi et nous a permis le passage de 86,5% à 82,22% de taux de ré-étiquetage

Conclusion générale

Bien que le contexte réglementaire n'impose pas clairement de contrôles des préparations magistrales lorsqu'elles sont préparées de manière unique, les risques associés à cette pratique ne peuvent être négligés. Aussi, le pharmacien engage sa responsabilité dans la préparation et la délivrance du produit fini et la mise en place de contrôles permet de répondre au mieux aux exigences d'un produit fini de qualité.

Le contrôle gravimétrique *in-process* s'avère être un outil exacte, fiable dans le temps, permettant d'exclure les erreurs de doses tout en participant à l'augmentation de la précision générale.

L'association de ce contrôle à l'identification des flacons par un système de DataMatrix permet de réunir le contrôle quantitatif d'une part et qualitatif d'une autre part afin de parvenir à un contrôle final « optimal ».

Bien que ce système présente encore quelques limites, nous avons pu démontrer que celles-ci étaient facilement maîtrisées par la mise en place de demandes d'évolution de l'interfaçage du système avec le logiciel Chimio[®].

Ce travail a fait l'objet d'une communication affichée lors

du congrès international : GERPAC les 4,5 et 6 octobre 2017

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la Santé Publique. Décret n° 2016-1696 du 12 décembre 2016 relatif au contrôle des juridictions financières sur les établissements sociaux et médicaux-sociaux et les établissements de santé de droit privé. décembre, 2016.
2. Code de la Santé Publique. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005-1023 août, 2005.
3. Bonnes pratiques de préparation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2007
4. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. Ministère de l'emploi et de la solidarité - Ministère délégué à la santé; 2001.
5. Hautes Autorités de Santé. Portail HAS-santé / Sécurité du patient. 2013. [Cited 2017 Aug 10]
6. Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract.* 2003;9(1):15–20.
7. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic Drug Contamination on the Outside of Vials Delivered to a Hospital Pharmacy. *Ann Occup Hyg.* 2003 Nov 1;47(8):681–5.
8. Taurin S, Kerjean G, Brouard A, Levron A. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d'une URCC. Communication au Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlé (GERPAC). 2011
9. Dossier du CNHIM, Revue d'évaluation thérapeutique, Décembre 2013, XXXIV, 5-6. Société Française de Pharmacie Oncologique
10. Monographie "Préparations Parentérales" Pharmacopée Européenne 9^{ème} Edition - Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé.
11. Monographie 2.6.1 "Essais de stérilité" Pharmacopée Européenne 9^{ème} Edition - Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé.
12. Blot F. Prognosis of infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Réanimation* 12. 2003 Jan 7;235–47.
13. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson MC, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Société Française de Pharmacie Clinique - 1ère édition; 2006.

14. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci*. 2001;23(3):102–106.
15. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1997 Apr 15;54(8):904–12.
16. Schmitt E. Iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription en chimiothérapie anticancéreuse. Communication au Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlé (GERPAC). 2000
17. Zernikow B, Michel E, Fleischhack G, Bode U. Accidental Iatrogenic Intoxications by Cytotoxic Drugs. *Drug Safety*. 1999 Jul;57–74.
18. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 2011 Nov 8;11:478.
19. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2001 Oct 1;58(19):1835–41.
20. Delis B, Vigneron J, Sobalak N, Zenier H, Nicolas A. Contrôle analytique des préparations cytotoxiques : bilan de 7ans d'activité et perspectives. *Pharm Hosp Clin*. 2015 Jun;50(2):233–42.
21. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci PWS*. 2001 Jun;23(3):102–6.
22. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *Qual Saf Health Care*. 2010 Oct;19(5):e29.
23. Gaba DM, Howard SK. Fatigue among clinicians and the safety of patients. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1249–1255.
24. Le Roch G. Etude de faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéonumérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. [Université de Bordeaux]: Thèse; 2016.
25. Un système vidéo pour sécuriser la préparation des chimiothérapies à l'hôpital [Internet]. Available from: http://www.techopital.com/Un-systeme-video-pour-securiser-la-preparation-des-chimiotherapies-a-l-hopital-1-NS_1608.html
26. Grave A. Etude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéo-informatique Drugcam pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux [Thèse]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2015.

27. Fouque J. Validation d'un procédé dématérialisé couplé au contrôle gravimétrique in process lors de la fabrication de préparations cytotoxiques. Communication au Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlé (GERPAC). 2014
28. Basuyau F, Brunelle P. Comparaison de deux mesures physiques rapides pour le contrôle de la dose des préparations injectables de médicaments anticancéreux avant administration: application au 5-fluorouracile. *J Pharm Clin*. 2000 May 30;19(1):5–9.
29. Hubert P, Nguyen-Huu J., Boulanger B. Validation des procédures analytiques quantitatives: Harmonisation des démarches. Partie II - Statistiques. 2006 Jan;16(1).
30. Marchiori M, Menegazzo C, Pedrocca N, Pregnolato S, Rossetti C, Tomaselli G, et al. A gravimetric method for the quali-quantitative control of anticancer drugs. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2014 Apr 1;21(2):87–90.
31. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B, et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? *Biomed Pharmacother*. 2011 Feb 1;65(1):17–21.
32. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, Combescure C, Falaschi L, Sadeghipour F, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Mar;23(2):83–92.
33. Rodrigue G, Djouana N, Wattier JB. Lecteur de code Datamatrix. IUT Université de Lille: Département de Génie Mécanique et Productique; 2012 2013 p. 28.
34. Descout J, Grignon C, Coulon S, Dauphin A. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies. Communication au Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlé (GERPAC). 2011
35. Morel D, Leroy M, Sarrazin A, Edet S, Rigal M, Jacolot A, et al. Mise au point d'une méthode de contrôle pré-libératoire de l'affibercept au sein d'une unité de préparation des chimiothérapies (UPC). *Pharm Hosp Clin*. 2014 Dec 1;49(4):336.
36. Barin B, Fayad N, Rochard S, Baumgartner P. Spectre RAMAN: premier pas vers une méthode simple (sans échantillon, sans destruction) de contrôle des préparations d'anticancéreux? Communication au Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlé (GERPAC). 2016
37. Dectot B. Développement d'une méthode de dosage non destructive par spectrométrie Raman appliquée aux poches de Fluorouracile [Thèse]. [Groupe de recherche sur les formes injectables et les technologies associées - Lille]; 2016.
38. Bourget P, Amin A, Moriceau A, Cassard B, Vidal F, Clement R. La Spectroscopie Raman (SR): un nouvel outil adapté au contrôle de qualité analytique des préparations injectables en milieu de soins. Comparaison de la SR aux techniques CLHP et UV/visible-IRTF appliquée à la classe des anthracyclines en cancérologie. *Pathol Biol*. 2012 Dec;60(6):369–79.

39. Berge-Bouchara C, Hergli M, Olivier E. Contrôle des préparations hospitalières et magistrales: quelles pratiques dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé. *Pharm Hosp Clin*. 2017;52(1):26–32.
40. Le Garlantézec P, Aupée O, Bohand X, Paillet M, Dassé MP, Cannonge B, et al. Choix et mise en place d'un contrôle pondéral libérateur au sein d'une unité hospitalière centralisée de préparation des cytotoxiques. *Pharmacien Hospitalier*. 2008;19–27.
41. Presler-Jur AP, Doraiswamy P, Weber FX, Hammond O, Greene LC, Jayanty RKM. Performance of a Robotic Weighing System and Quality Practices for Gravimetric Mass Measurements. *Aerosol Air Qual Res*. 2016;16(10):2438–51.
42. Feinberg M. *Labo-Stat (Guide de validation des méthodes d'analyse)*. 2009
43. *La maîtrise du pesage - GWP (Good Weighing Practice) by Mettler Toledo*. 2008
44. Mauder M, Foken T. Impact of post-field data processing on eddy covariance flux estimates and energy balance closure . *Meteorologi Z* 2006 Dec;15 (6): 597-609

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : ROUSSELLE

Prénom : Aline

Titre de la thèse : Evaluation des performances d'un outil de sécurisation de la préparation des médicaments anticancéreux injectables : contrôle gravimétrique *in-process* couplé à un système d'identification des flacons par code DataMatrix

Mots-clés : Sécurisation ; Gravimétrie ; *In-process* ; Performances ; DataMatrix ; Chimiothérapies ; Préparations

Résumé :

Introduction : La préparation des chimiothérapies injectables, confiée au pharmacien hospitalier, est un acte à risques. Les erreurs médicamenteuses en lien avec cette classe thérapeutique, très largement décrites dans la littérature et leur toxicité accrue rendent ce processus plus délicat. Bien que peu étudié, le contrôle gravimétrique *in-process* couplé à l'identification des flacons par code DataMatrix s'inscrit comme pouvant être un outil incontournable de sécurisation.

Matériels et méthodes : L'exactitude du contrôle gravimétrique a été étudiée dans nos conditions de travail selon la méthodologie de validation des techniques analytiques de la SFSTP. Après validation, la déviation de la pesée des balances a été étudiée sur 5 jours d'activité en mesurant l'erreur faite sur la pesée de poids normés de 2g, 20g, 200g et 2000g. Finalement, les performances en routine ont été évaluées en calculant le taux d'interception de la méthode et le taux d'erreur global total. De plus, à l'aide d'une analyse ANCOVA, les critères « Type de molécule », « Poids du prélèvement » et « Couleur de la molécule » ont été étudiés afin de déterminer et de pouvoir anticiper les cas à risques.

Résultats et discussion : Dans nos conditions de travail, la pesée est exacte et ne dévie pas sur la semaine d'activité (5 jours). En routine, sur les 1718 prélèvements, 2,61% (soit 45 prélèvements) étaient en dehors des bornes d'erreurs tolérées et auraient mené à un sous-dosage (-55,34%) ou surdosage (37,03%) de la préparation. Après correction des volumes, l'erreur globale (en valeur absolue sur l'ensemble des prélèvements) était de 1,78% ± 1,61%. Le seul facteur explicatif en lien avec l'erreur était le volume de prélèvement (les petits volumes augmentent le risque d'erreur).

Conclusion : Le contrôle gravimétrique *in-process* s'avère être un outil précis, fiable et ne présentant pas de déviation dans le temps, permettant d'exclure les erreurs de doses tout en participant à l'augmentation de la précision générale.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Nicolas SIMON

Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie de Lille
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY

Directeur de thèse - Pharmacien, Praticien Spécialiste – Centre Oscar Lambret, Lille

Madame le Docteur Sophie LIABEUF

Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Marine PINTURAUD

Pharmacien, Assistant Hospitalier – Unité de Reconstitution des Chimiothérapies
Centre Hospitalier Universitaire de Lille