

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu publiquement le 11 septembre 2020
Par **Mme Marie ABELE née NAVEAU**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Préparation d'anticancéreux injectables au sein d'un Centre de Lutte
Contre le Cancer : Contrôle de cohérence entre le suivi in-process
couplant gravimétrie et identification par code DataMatrix et le dosage
analytique final. Détermination des processus à risque.**

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Thierry Dine

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie (Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique), Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de thèse :

M. le Docteur Frédéric Feutry

Pharmacien, Praticien spécialiste des CLCC– Centre Oscar Lambret, Lille.

Assesseur(s) :

M. le Professeur Jean-Marc Chillon

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie d'Amiens
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

M. le Docteur Maxime Annereau

Pharmacien, Praticien spécialiste des CLCC – Institut Gustave Roussy, Villejuif.

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu publiquement le 11 septembre 2020
Par **Mme Marie ABELE née NAVEAU**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Préparation d'anticancéreux injectables au sein d'un Centre de Lutte
Contre le Cancer : Contrôle de cohérence entre le suivi in-process
couplant gravimétrie et identification par code DataMatrix et le dosage
analytique final. Détermination des processus à risque.**

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Thierry Dine

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie (Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique), Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de thèse :

M. le Docteur Frédéric Feutry

Pharmacien, Praticien spécialiste des CLCC– Centre Oscar Lambret, Lille.

Assesseur(s) :

M. le Professeur Jean-Marc Chillon

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie d'Amiens
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

M. le Docteur Maxime Annereau

Pharmacien, Praticien spécialiste des CLCC – Institut Gustave Roussy, Villejuif.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie – Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie – Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie – Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie – Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie – Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie – Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Thierry DINE, mon Président de jury,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON,

Pour avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de toute mon estime.

Monsieur le Docteur Maxime ANNEREAU,

Pour ta disponibilité et ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Merci de m'avoir accueillie, le temps d'une journée, au sein de ton service.

A l'Excellent Docteur Frédéric FEUTRY, mon Directeur de thèse,

Pour ta patience, ta sympathie et tes remarques toujours justes. Merci pour ce partage de savoir, ce fut un plaisir et un honneur de travailler avec toi.

Au Centre Oscar Lambret,

Au Docteur Ilyes SAKJI,

Pour avoir été à l'initiative de ce travail. Pour ta bienveillance et ta répartie inégalable. Un grand merci pour la formation que tu m'as donnée et la rigueur que tu m'as transmise. Je suis fière de rejoindre la « Team CPC ».

Au Docteur Alexandre VILLAIN,

Tu sais déjà tout. Merci pour ton écoute, ton soutien et tes conseils toujours bons. Pour notre amour commun du sport et la « grinta » qui nous anime. A l'heure où j'écris ces mots, je sais que la victoire est proche...

Au Docteur Geoffrey STROBBE,

Pour ton aide, ta gentillesse et ta disponibilité. J'espère qu'une fois diplômée, je ne serai plus la cible de tes « questions pour un champion » sur la pharmacie.

Au Docteur Guillaume MARLIOT,

Pour ton accueil toujours chaleureux, ta franchise et ta bienveillance. Merci de m'avoir fait confiance, je suis honorée et impatiente de rejoindre l'équipe.

A toute l'équipe des préparateurs

Pour votre aide dans la réalisation de mes prélèvements. Pour votre bonne humeur et votre gentillesse communiquées chaque jour.

A Clémence, Marine, Mohamed, Fanny et Thibault

Votre présence et votre bonne humeur m'ont beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail. Je suis fière d'avoir été votre co-interne.

Au Chef cuisinier, Jean-Charles MAURICE

Merci de nous régaler chaque midi avec générosité et passion.

A toutes les équipes qui ont contribué à ma formation et avec qui j'ai de supers souvenirs (Seclin, CHRU de Lille, CRPV, Béthune, Valenciennes et Lens)

A ma famille,

Maman, Papa

Merci pour la confiance en soi et la force que vous m'avez transmises.
Pour votre amour inconditionnel qui nous a permis de réaliser tant de choses.
Avec tout mon amour et mon admiration.

A mon frère et ma sœur, Gabriel et Cécilia

A nos beaux souvenirs d'enfance et à ceux qui sont à venir. Que notre belle complicité reste intacte.

A mes grands-parents, NAVEAU et NOISETTE,

Pour l'amour et la bienveillance portés envers vos petits-enfants, pour les délicieux repas de famille dont vous seuls aviez le secret. Merci pour la belle famille unie que nous sommes.

A mes oncles et tantes, mes dix-sept cousins et leurs ami(e)s que j'aime tant

Aux fêtes de famille et aux cousinades toujours animées, à tous les souvenirs d'enfance inoubliables.

A la famille ABELE,

Pour votre gentillesse et vos encouragements tout au long de mes études.

A mes amis,

A tous mes co-internes, et plus particulièrement à Anaëlle, Candice, Clémence, Fanny, Guillaume, Marine, Mathieu, Mohamed, Paulo et Vincent.

A tous nos fous rires et nos craquages. Merci d'avoir égayé ces 4 années d'internat.

A la team de l'Avesnois : Anaïs, Cécilia, Gaëlle, Mathilde, Oriane et Victoire.

A nos nombreuses années de danse et à notre belle amitié qui dure depuis l'enfance. Merci d'être toujours là quoi qu'il arrive.

A mes Anchinoises, Anne-So, Aude, Julie, Manon et Lucie.

A nos années d'internat mémorables qui nous ont liées à jamais.

A mes petites pharmaciennes : Galliane, Joséphine, Justine, Lucile, Philou et Pauline. Merci pour ces années de fac fabuleuses. A nos soirées, à nos vacances

et à tous les bons moments que l'on s'apprête à vivre ensemble. Sans oublier Arthur, Xavier, Reynal, Vincent, Paulo et Justin.

A toi, Martin

A ces 11 années que je n'ai pas vu passer. A tes grandes qualités et tes petits défauts. A notre complicité, nos fous rires et notre goût pour la fête. Merci d'être l'épaule sur laquelle je me repose.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	11
TABLE DES MATIERES.....	13
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION.....	19
PREMIERE PARTIE : CONTEXTE	21
1. ASPECT REGLEMENTARE	21
2. LES RISQUES LIES A LA PREPARATION D'ANTICANCEREUX INJECTABLES	23
2.1. Risque pour le personnel : contamination chimique	23
2.2. Risque pour la préparation.....	24
2.2.1. Risque microbiologique.....	24
2.2.2. Qualité chimique de la préparation	25
3. CONTROLES	28
3.1. Le contrôle en cours de préparation ou « in-process »	29
3.1.1. L'identification du flacon par code-barres/DataMatrix	29
3.1.2. Le contrôle gravimétrique (CG)	30
3.1.3. La vidéo-assistance.....	31
3.1.4. Le double contrôle visuel	33
3.2. Le contrôle sur le produit fini ou « post-process »	33
3.2.1. Le contrôle visuel libératoire.....	33
3.2.2. Le contrôle analytique (CA).....	34
3.3. Etude comparative des différentes méthodes de contrôle	36
3.4. Méthodes de contrôle utilisées au Centre Oscar Lambret	38
3.4.1. Description du système de contrôle des flacons par code DataMatrix	39
3.4.2. Description du système gravimétrique	42

DEUXIEME PARTIE : EVALUATIONS EXPERIMENTALES.....	47
1. CREATION DE GROUPES HOMOGENES DE PREPARATION.....	47
1.1.Introduction.....	47
1.2. Matériels et méthodes	48
1.3. Résultats et discussion	49
1.4. Conclusion	51
2. COHERENCE ENTRE LES DEUX METHODES DE CONTROLE ET ANALYSE DES DIVERGENCES.....	52
2.1.Introduction.....	52
2.2. Matériels et méthodes	53
2.2.1. Sous-traitance du dosage analytique final	54
2.2.2. Sélection et mise en place des prélèvements en routine	56
2.3. Résultats et discussion	57
2.3.1. Résultats	57
2.3.2. Discussions	60
2.4. Conclusion	64
CONCLUSION GENERALE.....	65
BIBLIOGRAPHIE.....	67
ANNEXES.....	71

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : DESCRIPTION DU CODE CIP 13	29
FIGURE 2 : EXEMPLE DE CODE DATAMATRIX.....	30
FIGURE 3 : ZONE SPECTRALE SPECIFIQUE (RAMAN) POUR DISCRIMINER LES ANTHRACYCLINES : LA DAUNORUBICINE, LA DOXORUBICINE ET L'EPIRUBICINE DOSEES A 1,5M MG/ML DANS DU NaCl 0,9%.....	36
FIGURE 4: COTATION DES METHODES DE CONTROLE, TRAVAUX DE LE ROCH.	37
FIGURE 5 : ETAPE D'IDENTIFICATION D'UN FLACON IN-PROCESS	39
FIGURE 6 : EXEMPLE DE FLACON RE-ETIQUETE PAR CODE DATAMATRIX.....	40
FIGURE 7 : FEUILLE DE CONTROLE DE RE-ETIQUETAGE NON CONFORME (ERREUR DE LOT).....	41
FIGURE 8 : FEUILLE DE CONTROLE DE RE-ETIQUETAGE CONFORME	41
FIGURE 9: FEUILLE DE SUIVI D'ENTREE EN STOCK DES ANTICANCEREUX.....	42
FIGURE 10 : PESEE D'UNE POCHE DE PERFUSION SUR LA BALANCE CYTOCONTROL V0.....	43
FIGURE 11 : PESEE D'UNE SERINGUE SUR LA BALANCE CYTOCONTROL V0.....	43
FIGURE 12 : EXEMPLE DE PROCESS DE PREPARATION (ETOPOSIDE PHOSPHATE)	45
FIGURE 13 : EXEMPLE D'ERREUR > 5%	45
FIGURE 14 : ARBRE DECISIONNEL DU CISPLATINE	56
FIGURE 15 : REPARTITION DES PRELEVEMENTS EN FONCTION DU POURCENTAGE D'ERREUR EVALUE ET SELON LA TECHNIQUE DE CONTROLE	58
FIGURE 16 : TAUX DE NON-CONFORMITE PAR MODELE	59
FIGURE 17 : FORMULE CHIMIQUE DU CISPLATINE	61
FIGURE 18 : TAUX DE NON-CONFORMITE EN FONCTION DU VOLUME DE PA.....	62
FIGURE 19 : IMPACT DE LA RECONSTITUTION SUR LE TAUX DE NON-CONFORMITE.....	64

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU 1 : CARACTERISTIQUES PARTICULAIRES DES DIFFERENTES ZAC (BPP 2007)	24
TABEAU 2 : RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE DES ZAC (BPP 2007)	24
TABEAU 3: ETUDE COMPARATIVE DES DIFFERENTES METHODES DE CONTROLE (3)	37
TABEAU 4 : DESCRIPTION DES DIFFERENTS GROUPES HOMOGENES DE PREPARATION ISSUS DE LA PRODUCTION DE 2018	49
TABEAU 5 : PROCESSUS DE PREPARATION DES POCHE PRE-REMPLES SANS RECONSTITUTION.....	50
TABEAU 6 : PROCESSUS DE PREPARATION DES POCHE PRE-REMPLES AVEC RECONSTITUTION.....	50
TABEAU 7 : PROCESSUS DE PREPARATION DES POCHE VIDES AVEC RECONSTITUTION	51
TABEAU 8 : PROCESSUS DE PREPARATION DES POCHE VIDES SANS RECONSTITUTION	51
TABEAU 9 : LISTE DES MOLECULES DOSABLES PAR L'IGR	55
TABEAU 10: RESULTATS QUANTITATIFS DES NON-CONFORMITES.....	58
TABEAU 11 : RESULTATS DESCRIPTIFS DES DOSAGES (EN % D'ERREUR SUR LA DOSE) SELON LA TECHNIQUE	59

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

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

CA : Contrôle analytique

CE : Certification Européenne

CG : Contrôle Gravimétrique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CNIMH : Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier

CSP : Code de la Santé Publique

EPI : Equipements de Protection Individuels

G5 : Glucose 5%

HAS : Haute Autorité de Santé

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

JO : Journal Officiel

NaCl : Chlorure de sodium

PA : Principe Actif

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

De par leur toxicité, même à dose thérapeutique, les médicaments anticancéreux font partie de la liste des médicaments à haut risque établie de manière institutionnelle et multidisciplinaire au sein de notre établissement. Cette classe de médicament présente un double risque : risque pour le personnel manipulant des médicaments cytotoxiques et risque pour le patient en cas d'erreur de préparation pouvant entraîner un surdosage (risque de toxicité) ou un sous-dosage (risque de non efficacité du traitement). A ce titre, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) les classe parmi les 12 évènements qui ne devraient jamais se produire « never-events »(1).

Bien que le contexte réglementaire n'impose pas clairement de contrôles des préparations magistrales(2), les risques associés à cette pratique ne sont pas négligeables. De plus, la qualité de la préparation finie est sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. De ce fait, la mise en place de contrôles des préparations d'anticancéreux stériles est nécessaire pour répondre au mieux aux exigences d'une préparation de qualité. Ces contrôles peuvent être réalisés au cours de la préparation (double contrôle visuel, caméra, gravimétrie) ou sur le produit fini (contrôle analytique).

Au Centre Oscar Lambret, notre unité de production de cytotoxiques réalise en moyenne 38 000 chimiothérapies par an. Tous les protocoles sont informatisés et une partie de ceux-ci sont standardisés. Pour chaque dosage (posologie protocolaire en mg/m² ou mg/kg) d'une molécule, des doses standardisées ont été attribuées à des fourchettes de doses préalablement définies de manière collégiale. 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 préparation. Ce système est couplé à une identification de chaque flacon par code DataMatrix ainsi qu'à un contrôle libératoire. Toutes les étapes de préparation sont réalisées de manière dématérialisée.

Dans un précédent travail(3), une étude de l'exactitude et de stabilité des balances sur cinq jours d'activité a été réalisée et a démontré l'absence de déviation des balances dans le temps quel que soit le nombre de pesées. Afin d'évaluer les performances en routine, une analyse rétrospective de 1400 préparations a ensuite été menée et a conduit à la conclusion suivante : notre outil de contrôle permet 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.

Bien que la performance de notre système ait été démontrée, certaines limites ont été soulevées (absence de détection du type de solvant par la gravimétrie) et une étape à risque au sein de notre processus a été détectée : l'étape d'identification du produit. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de contrôler la cohérence des résultats entre notre outil de contrôle et un dosage analytique final.

La première partie de ce travail présente le contexte réglementaire, les risques liés à la préparation d'anticancéreux stériles, les différents contrôles existants et les arguments qui nous ont poussé à nous orienter vers un contrôle « in-process » de la préparation d'anticancéreux stériles : système gravimétrique couplé à une identification du produit par code DataMatrix.

La seconde partie, expérimentale, présente une étude de cohérence entre deux outils de contrôle utilisés en routine : notre suivi in-process couplant gravimétrie et identification par DataMatrix et le dosage analytique final. Afin de prendre en compte toutes les variables possibles que l'on peut retrouver dans les différents processus de préparation (petits et grands volumes de médicament ; produits en poudre à reconstituer ou directement prêt à l'emploi ; poche finale de petit ou grand volume etc...) et pour pallier à certaines limites du contrôle analytique, une répartition de notre production annuelle en groupes homogènes de préparations a été réalisée et un nombre de prélèvements défini par groupe a été effectué et soumis au contrôle analytique.

PREMIERE PARTIE : CONTEXTE

1. ASPECT REGLEMENTARE

La législation repose sur les textes du Code de la Santé publique (CSP) garantissant la qualité du médicament. Elle est complétée par des textes spécifiques et recommandations précises émanant du Ministère de la Santé.

Code de la Santé publique

Selon l'article L5216-1 du CSP modifié par Ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016, les missions des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) sont les suivantes: « *assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la **préparation**, le **contrôle**, la détention, l'évaluation et la **dispensation des médicaments**, [...] et d'en assurer la qualité* ».

Les articles R5126-8 et R5126-9 du CSP(4) modifiés par Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 définissent le rôle des pharmacies à usage intérieur (PUI) 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.

- La préparation de médicaments expérimentaux »

Pour assurer ces activités, la PUI doit disposer d'une autorisation délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Les préparations d'anticancéreux stériles font partie des préparations magistrales définies comme : « *tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé* » selon l'article L5121-1 du CSP.

Le contrat de bon usage (CBU)

Afin d'assurer la sécurité des patients et des manipulateurs, les anticancéreux doivent être préparés de façon centralisée dans une unité de production et sous la responsabilité pharmaceutique depuis le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au CBU (5). Ces exigences font partie des engagements des établissements de santé envers les ARS.

Les bonnes pratiques de préparation (BPP)

Les préparations d'anticancéreux réalisées au sein d'une PUI sont encadrées par un document de référence : les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), publié par l'ANSM dans le Journal officiel (JO), le 21/07/2007(2). Il s'applique à toutes les pharmacies d'officine et PUI réalisant des préparations pharmaceutiques et permet de garantir la qualité de celles-ci. Ce texte de référence opposable a été mis à jour en 2019 mais n'a pas encore été publié et validé à ce jour.

Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH)

En outre, l'organisation, l'hygiène, la protection et la formation du personnel réalisant des préparations sont conformes aux principes généraux des BPPH, article R. 5126-14 du CSP et arrêté du 22 juin 2001, BOMES n° 2001-BOS 2 bis (6).

Ainsi, en accord avec le CSP et les textes opposables précédemment cités, le pharmacien engage son entière responsabilité dans la réalisation et la délivrance des préparations. Il doit tout mettre en œuvre pour répondre aux exigences de la réglementation afin d'assurer aux préparations la meilleure qualité possible.

2. LES RISQUES LIES A LA PREPARATION D'ANTICANCEREUX INJECTABLES

2.1. Risque pour le personnel : contamination chimique

Les médicaments cytotoxiques présentent une toxicité intrinsèque liée à leur mécanisme d'action. Certains de ces médicaments peuvent avoir un effet mutagène, tératogène, cancérigène ou reprotoxique. Les risques professionnels liés à la manipulation des cytotoxiques ont largement été documentés depuis les années 70 (7–9). L'enquête SUMER de 2003 (10) a montré que 12,1% des soignants (infirmières et sages-femmes) seraient exposés aux cytotoxiques en France. Ces expositions surviennent lors de toutes les étapes de la mise en œuvre des cytotoxiques(11,12) :

Réception > Préparation > Transport > Administration > Soins > Elimination

La voie principale de contamination est la voie cutanée par le contact de la peau et des muqueuses avec l'agent cytotoxique ou par le biais des contaminations des surfaces de travail (13–15). La voie pulmonaire peut être également à l'origine d'une contamination par inhalation de particules en suspension dans l'environnement.

Pour maîtriser ces risques et garantir la sécurité des professionnels de santé, des mesures de prévention tout au long de la progression du médicament cytotoxique doivent être mises en place et sont précisées dans les recommandations du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (CNHIM)(16). Dans notre unité de production des chimiothérapies, les moyens mis en œuvre sont les suivants :

- Nettoyage et décontamination du matériel entrant
- Préparation en zone à atmosphère contrôlée
- Utilisation d'équipements de protection individuels (EPI)
- Manipulation à l'aide de systèmes clos de transfert (spike et spiros) et de dispositifs d'administration sécurisés
- Formation du personnel à la manipulation et évaluation à l'aide d'un Test de Remplissage Aseptique
- Mise en place d'un système de management qualité

2.2. Risque pour la préparation

2.2.1. Risque microbiologique

Selon la Pharmacopée Européenne (PE), toute préparation injectable doit être stérile et apyrogène (17,18). Le risque est d'autant plus important pour les préparations d'anticancéreux qui sont administrées à des patients présentant une immunité diminuée voire absente, plus susceptibles de développer une infection (19,20). La principale source de contamination bactérienne étant humaine, le port d'équipements de protection individuels ainsi que le respect des règles d'hygiène sont indispensables pour limiter la contamination microbiologique.

En accord avec les BPP, les préparations stériles doivent se faire dans des locaux appropriés. Le **tableau 1** présente la classification des zones d'atmosphère contrôlée (ZAC) selon leur niveau de contamination particulaire.

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m3, 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 ZAC (BPP 2007)

Le **tableau 2** présente les limites de contamination microbiologique recommandées.

	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m3	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 ZAC (BPP 2007)

Pour maîtriser ce risque, notre unité dispose d'une ZAC de classe C. Les isolateurs sont en dépression par rapport à la zone environnante et sont de classe A. Les pressions des isolateurs et des zones sont vérifiées de manière continue à l'aide d'un gradient de pression. Une fois par semaine, des empreintes de gants de chaque isolateur sont réalisées dans des géloses de contact. Celles-ci sont incubées puis analysées. 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 en accord avec les recommandations des BPP.

Selon l'édition 2019 des BPP, non opposable à ce jour, les recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC seront plus strictes et imposeront une fréquence plus régulière des contrôles.

2.2.2. Qualité chimique de la préparation

L'administration d'un médicament repose sur la règle des 5B définie par la Haute Autorité de Santé (HAS) (21). Il s'agit d'administrer au bon patient, le bon médicament à la bonne dose, par la bonne voie et au bon moment. La qualité chimique d'une préparation se définit par la présence du bon médicament à la bonne dose.

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (22), 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 peut survenir à différentes étapes du circuit du médicament, de sa prescription à son administration.

Les médicaments anticancéreux (15,6%) avec les médicaments anti-infectieux (38,7%) font partie des médicaments dont le taux d'erreurs médicamenteuses est le plus important (23). De plus, étant donné que la plupart des cytotoxiques ont une marge thérapeutique étroite, les erreurs médicamenteuses en oncologie peuvent donc avoir des conséquences dramatiques tant en terme d'iatrogénie que d'échec thérapeutique (24,25).

Une analyse américaine (26) révèle que les agents cytostatiques sont la seconde classe médicamenteuse (après les agents psycho-actifs/analgésiques) responsable d'erreurs médicamenteuses conduisant au décès.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux erreurs survenant lors de la préparation.

Flynn *et al.* (27) ont mené une étude sur 5 hôpitaux américains incluant différents types de préparations et ont mis en évidence un taux d'erreur global de 9%. Les erreurs de dose étaient les plus fréquentes (69%) suivies par les erreurs de solvant (19%).

L'équipe de Bateman *et al.* s'est intéressée à la nature des erreurs de préparation au sein d'unités de production centralisées (28). 0,49% d'erreurs de préparations ont été détectées dont 40% concernaient des préparations de cytotoxiques. Les erreurs étaient les suivantes : erreur d'étiquetage (34,2%), erreur de transcription (11,1%), erreur de date de péremption (7,4%), erreur de volume final (6,5%) erreur de dose (5,2%), erreur de diluant (4,3%), erreur sur le principe actif (4,3%), erreur sur le choix du contenant (2,3%) et autres (24,7%).

Au cours de sept années d'étude, 69 663 préparations de cytotoxiques ont été contrôlées par le CHU de Nancy et 346 non-conformités (NC) ont été détectées soit 0,497% d'erreur. 39,1% des NC étaient dues à des erreurs de dose (29).

L'équipe de Limat *et al.* du CHU de Besançon (30) rapporte des résultats similaires avec un taux d'erreur de préparation de 0,45% sur 30819 préparations réalisées au sein d'une unité de reconstitution de chimiothérapies. Ces erreurs étaient détectées au moment du contrôle de la préparation (qualitatif et semi-quantitatif). Les erreurs de dose représentaient 27,9% et 7,9% des NC étaient des erreurs d'étiquetage.

Ces résultats issus de l'analyse de la littérature montrent que les médicaments injectables, dont font partie les chimiothérapies, sont des préparations particulièrement sujettes aux erreurs médicamenteuses. Ces erreurs peuvent survenir à tous les stades de préparation mais sont majoritairement présentes à l'étape de reconstitution et de dilution des médicaments (30).

Suite à l'analyse de ces risques (31), de nombreuses actions peuvent être mises en place pour améliorer et sécuriser le circuit de production des chimiothérapies (32):

- Centralisation de la préparation des chimiothérapies
- Standardisation des processus de validation pharmaceutique et de préparation
- Optimisation du stockage de produits (éviter de ranger deux produits similaires côte à côte – limiter le nombre de dosages différents pour une même molécule)
- Informatisation et standardisation des protocoles
- Préparation en flux tendu (une préparation par panier)
- Système de management qualité : démarche de gestion des risques avec la mise en place de comités de retour d'expérience (CREX).

Ainsi, au vu des risques précédemment énoncés, le contrôle des chimiothérapies anticancéreuses tout au long du processus de préparation ou sur le produit fini apparaît comme une étape indispensable à la sécurisation de la prise en charge du patient.

3. CONTROLES

Selon le chapitre 1 des BPP, une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler. Les préparations d'anticancéreux sont des préparations magistrales uniques destinées à un seul patient. A ce titre, aucun contrôle n'est imposé par les BPP. Néanmoins, au vu des risques précédemment cités, de nombreux contrôles existent. Ils sont réalisés au cours de la préparation (in-process) ou sur le produit fini (post-process) et permettent l'obtention d'un produit fini de qualité, dont le pharmacien est responsable.

Un reflet des pratiques de contrôle des préparations de chimiothérapie en France a été réalisé en 2011 (33). Sur 30 hôpitaux interrogés, 29 utilisent au moins un outil de contrôle. On retrouve une majorité de contrôles in-process : 26 contrôles visuels, 4 contrôles gravimétriques et 2 contrôles par caméra. Parmi les 12 contrôles physicochimiques sur le produit fini, 8 hôpitaux disposent d'un spectrophotomètre UV/IR Multispec® et 4 réalisent une analyse par chromatographie liquide haute performance (CLHP).

Dans un précédent travail (3), nous avons défini les critères du contrôle optimal hypothétique qui servira de référence lors de la comparaison des différents outils de contrôle disponibles : le contrôle « idéal » doit être exhaustif et reproductible (réalisable sur toutes les préparations quel que soit le principe actif et le conditionnement), rapide (compatible avec une prise en charge optimale du patient) et non destructif. Il doit permettre la vérification des éléments suivants :

- Identification du principe actif
- Dose du principe actif
- Solvant de dilution
- Concentration finale de la préparation
- Intégrité du produit fini : étiquetage conforme, absence de fuite, purge, tubulure +/- filtre +/- opabag

Il doit également s'inscrire dans une démarche de dématérialisation, être peu onéreux, nécessiter un temps de formation réduit, rendre possible la conservation d'un échantillon et ne pas exposer le personnel aux échantillons.

3.1. Le contrôle en cours de préparation ou « in-process »

Comme son nom l'indique, le contrôle in-process est réalisé au cours de la préparation et permet l'interception des erreurs avant la libération du produit fini. Différents outils existent : l'identification du flacon par code-barres/DataMatrix, le contrôle gravimétrique, la vidéo-assistance et le double contrôle visuel.

3.1.1. L'identification du flacon par code-barres/DataMatrix

Il s'agit d'un contrôle qualitatif qui permet de vérifier la correspondance entre la fiche de fabrication (issue de la prescription médicale) et le produit scanné.

En scannant le code-barres du flacon les éléments suivants sont vérifiés :

- Le nom de la molécule
- Le numéro de lot
- La date de péremption

Cette identification repose sur le code CIP 13 (Code Identifiant de la Présentation ; **figure 1**).

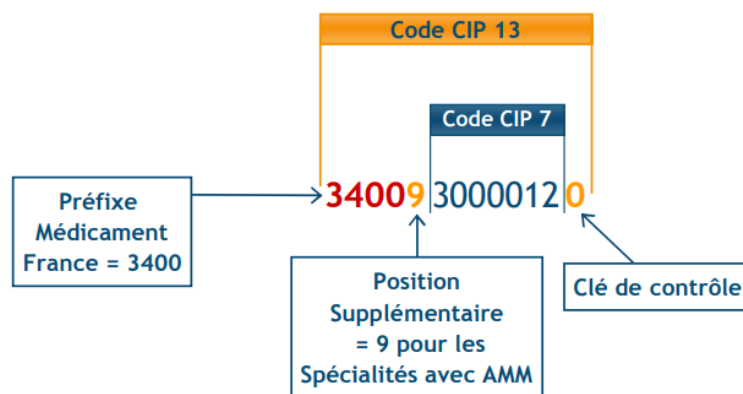


Figure 1 : Description du code CIP 13

Pour une même molécule, les CIP varient pour chaque spécialité de volumes et de dosages différents.

La lecture de ce code avant de débiter la préparation permet, en plus de la vérification de la molécule, la traçabilité du numéro de lot sur la fiche de fabrication.

Cet outil de contrôle qualitatif impose à l'industriel l'étiquetage de chaque flacon (conditionnement primaire) ou le cas échéant, un ré-étiquetage par la PUI. En effet,

depuis le 9 février 2019, l'ANSM a rendu obligatoire le déploiement de la sérialisation du conditionnement secondaire du médicament mais la présence d'un identifiant unique sur le conditionnement primaire n'est pas obligatoire à ce jour.

Le Groupe Hospitalier de La Rochelle (34) a voulu évaluer la sécurité d'identification des conditionnements primaires d'anticancéreux en 2018. Sur 322 flacons analysés, 85% ne sont pas identifiables par technologie code-barres ou DataMatrix si le conditionnement primaire est retiré. La tâche de ré-étiquetage par la PUI est donc indispensable.

Enfin, il est préférable d'utiliser un codage « DataMatrix » (code-barres bidimensionnelle à haute densité ; **figure 2**).



Figure 2 : Exemple de code DataMatrix

Ces codes ont une capacité de stockage importante sur une surface réduite (jusqu'à 2 335 caractères alphanumériques ou 3 116 caractères numériques, sur environ 1 cm) (35).

3.1.2. Le contrôle gravimétrique (CG)

Le contrôle gravimétrique est une méthode de contrôle par pesée à l'aide d'une balance électronique connectée à un ordinateur.

Il faut différencier le CG libératoire du CG in-process.

Le CG libératoire consiste en une pesée « avant-après » : la poche contenant le diluant est pesée puis tarée. Le volume de cytotoxique est ensuite ajouté dans la poche et celle-ci est pesée. En connaissant la différence des pesées et la densité du produit, on peut ainsi vérifier la dose injectée. La balance peut donc se situer à l'extérieur de l'isolateur en tenant compte des éléments ajoutés lors de la préparation (tubulure, robinet, étiquette, opabag) qu'il faut penser à peser au préalable.

Le CG in-process : tout au long de la préparation, l'ordinateur assiste et guide le préparateur de manière interactive. Le contrôle de doses est réalisé à partir des données de densité des solutions mères et diluants qui sont enregistrées dans le logiciel interfacé à la balance (Cato® ou Chimio®(36)). Ce système gravimétrique in-process permet de contrôler chaque étape de la préparation (exemple : pesée de la seringue vide puis pesée de la seringue contenant le principe actif puis pesée de la poche contenant le principe actif) pour lesquelles une limite est fixée. Si celle-ci n'est pas atteinte, l'assistant gravimétrique passe à l'étape suivante automatiquement. Dans le cas contraire, l'étape est bloquante et nécessite une correction de la pesée avant injection dans la poche. La balance est donc située à l'intérieur de l'isolateur. Les erreurs potentielles peuvent être interceptées en amont de la libération.

Selon Lecordier *et al.*(37), la pesée au sein de l'isolateur serait plus précise que celle à l'extérieur avec un risque d'erreur plus important pour le CG libératoire lié à un oubli ou une erreur de pesée d'un des éléments supplémentaires (étiquette, tubulure, opabag...).

Carrez *et al.* ont comparé le système gravimétrique Cato® au double contrôle visuel. Le système a détecté toutes les erreurs majeures en cours de fabrication ainsi que des erreurs dans toute la phase préalable à la préparation, ce que n'avait pas permis le double contrôle visuel (38).

Cet outil de contrôle a déjà fait l'objet de nombreuses études dont les résultats étaient concluants (39,40).

Il s'agit d'un contrôle non destructif, universel, peu onéreux, rapide et simple d'utilisation mais le CG reste un contrôle quantitatif et ne permet pas l'identification du principe actif ni du solvant.

3.1.3. La vidéo-assistance

Cet outil de contrôle permet la vérification des principes actifs et des volumes prélevés en temps réel grâce à une caméra qui filme la préparation en continu. A chaque étape clé, le préparateur présente sa manipulation à la caméra. Celle-ci analyse l'image et la compare à la fiche de préparation à laquelle elle est interfacée. Si l'étape n'est pas conforme, une alerte est lancée (41).

L'outil de vidéo-assistance le plus connu est Drugcam® de la société Eurekam. Ce dispositif d'intelligence artificielle est doté de trois caméras par poste de travail : la première filme l'ensemble du plan de travail en continu et les deux autres interviennent dans la reconnaissance des flacons et des seringues.

A la libération du médicament, le pharmacien dispose d'un document retraçant l'ensemble des étapes de production et les éventuelles erreurs sur lesquelles il peut revenir.

Ce système permet une précision des prélèvements à $\pm 5\%$ de la dose ciblée. En termes de temps de préparation, une modélisation a démontré un surplus de 47 secondes par préparation avec le système Drugcam® (42).

Il s'agit d'un contrôle non destructif et exhaustif (poches, diffuseurs, seringues). Il ne nécessite pas de personnel supplémentaire et permet même la réduction des effectifs au sein de la ZAC par rapport au double contrôle visuel (autonomie du préparateur).

L'investissement est d'environ 45 000 euros et comprend l'achat du matériel, la licence, la formation et la maintenance. Aucun consommable supplémentaire n'est nécessaire. Ce coût est à peu près équivalent au coût annuel d'un opérateur en double contrôle visuel.

Les principales limites de ce contrôle in-process sont :

- Contraintes logistiques (formation du personnel, encombrement de l'isolateur, nettoyage)
- Volumes de prélèvement de certaines molécules telles que les anthracyclines difficilement mesurables dus au faible contraste sur les graduations
- Bulles d'air dans la seringue non prises en compte par la caméra
- Reconnaissance des flacons d'essais cliniques limitée actuellement (base de données du logiciel à agrémenter continuellement)

3.1.4. Le double contrôle visuel

Comme précisé dans les BPP, lorsque les effectifs le permettent, l'activité de contrôle doit être indépendante de l'activité de préparation. Le double contrôle visuel est un moyen simple de respecter cette notion. Il consiste à faire vérifier, par une personne habilitée, différente de celle qui manipule, la concordance des éléments suivants avec la fiche de fabrication :

- La spécialité pharmaceutique (lot, péremption)
- Le solvant de reconstitution
- Le solvant de dilution
- Les volumes prélevés
- L'étiquetage

La traçabilité se fait par signature sur la fiche de fabrication.

Cette méthode est non destructive, facile à mettre en œuvre et rapide mais est couteuse en ressources humaines.

De plus, plusieurs études ont montré les limites de cet outil avec notamment une baisse de l'attention de l'opérateur (43) ou une difficulté de lecture avec précision des volumes (44,45).

3.2. Le contrôle sur le produit fini ou « post-process »

3.2.1. Le contrôle visuel libératoire

C'est le contrôle ultime avant l'envoi de la chimiothérapie. Il est obligatoire et sous la responsabilité du pharmacien. Il a pour objectif de vérifier les éléments suivants :

- Intégrité de l'emballage secondaire
- Absence de fuite
- Purge de la tubulure
- Clamage de la tubulure
- Absence de particules
- Conditions de conservations respectées (présence d'un opabag pour les molécules photosensibles)
- Nature du solvant utilisé (si visible)
- Conformité de l'étiquetage en adéquation avec la prescription

3.2.2. Le contrôle analytique (CA)

Le contrôle analytique est un contrôle physico-chimique de la préparation. Il permet un contrôle à la fois qualitatif (identification du principe actif et du solvant) et quantitatif (détermination de la teneur en principe actif du produit fini) de la préparation (32).

Le CA est chronophage. Il implique des moyens humains et matériels importants et ne permet pas toujours de donner un résultat pré-libératoire (avant envoi de la chimiothérapie dans le service). En effet, certaines techniques d'analyse comme la chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) nécessitent des temps d'analyse importants et ne sont pas compatibles avec une production de routine.

Pour la majorité des méthodes analytiques, un prélèvement dans le conditionnement final est nécessaire et constitue la principale limite de cet outil : le manque d'exhaustivité. En effet, pour les préparations de petits volumes (essentiellement en pédiatrie), le prélèvement d'un échantillon est inenvisageable représentant une perte trop importante de solution finale. De même pour les préparations réalisées dans des conditionnements n'ayant pas de site de prélèvement comme les diffuseurs. Le développement d'une méthode de dosage non destructive par spectrométrie Raman permet de pallier à cette limite mais n'est pas encore totalement au point (46,47).

Quand 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) (48).

Enfin, 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.

Il y a le procédé de séparation (Chromatographie liquide haute performance (CLHP) ; chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP)) et le procédé de détection (Spectrophotométrie UV-visible ; Infrarouge ; Raman ; Spectrométrie de masse).

La chromatographie est un procédé de séparation des constituants présents dans des mélanges variés. La Chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplé à d'autres procédés comme la spectrométrie de masse (SM) ou un détecteur UV-visible peut être utilisé en routine pour le contrôle des préparations (49,50). La chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) (51) est utilisé pour le contrôle de lots de préparations (hospitalières) mais ne permet pas une libération en temps réel des préparations magistrales.

La spectrophotométrie est une technique non séparative, qui repose sur la propriété de la matière, et plus particulièrement sur la capacité de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'onde. Elle concerne les spectres de l'ultraviolet (UV) (185-400 nm), du rayonnement visible (400-700 nm) et de l'infrarouge (IR) (700-1500 nm). En pratique les outils utilisés sont :

- Spectrophotométrie UV-visible : Le système DrugLog® a été testé par Feutry *et al.* (52) et met en évidence une rapidité d'analyse (moins d'une minute) et une identification précise des molécules. En revanche certaines molécules ont été exclues de l'étude, n'absorbant pas dans l'UV-visible (cisplatine, ifosfamide et cyclophosphamide).
- Spectrophotométrie UV-visible couplé à l'infrarouge : Multispec® (53–55)
- Spectrophotométrie UV-visible couplé au Raman : Le QC-Prep⁺®. L'équipe de Chouquet *et al.* a analysé 87% de sa production avec cet outil (56). L'Institut Gustave Roussy nous a accueilli dans ses locaux afin de nous présenter le principe de cet outil : l'intérêt de ce couplage est d'améliorer la spécificité de l'identification des molécules par le spectre Raman. Il offre de meilleures performances d'identification et de quantification par rapport au couple UV-visible/Infrarouge. Chaque spectromètre est équipé d'une cellule échantillon : la cellule UV est d'abord remplie de 500 µL d'échantillon puis c'est au tour de la cellule Raman. Dans la plupart des cas, l'analyse UV est suffisante pour identifier et quantifier les médicaments. Pour les médicaments ayant une structure moléculaire proche, comme les anthracyclines, une analyse Raman est nécessaire pour les distinguer. L'identification est effectuée en comparant les spectres acquis à ceux préenregistrés dans la base de données, grâce un algorithme de corrélation. Pour certaines molécules structurellement liées, des zones spectrales spécifiques de chaque molécule ont été sélectionnées et sont

maintenant utilisées en routine pour permettre la différenciation entre des spectres proches. Sur la **figure 3**, trois spectres RAMAN sont représentés : celui de la daunorubicine, de la doxorubicine et de l'épirubicine. L'axe des abscisses représente la longueur d'onde de 800 nm à 1040 nm. L'axe des ordonnées représente l'intensité du signal. La zone spectrale sélectionnée permet de différencier ces 3 anthracyclines aux structures moléculaires proches.

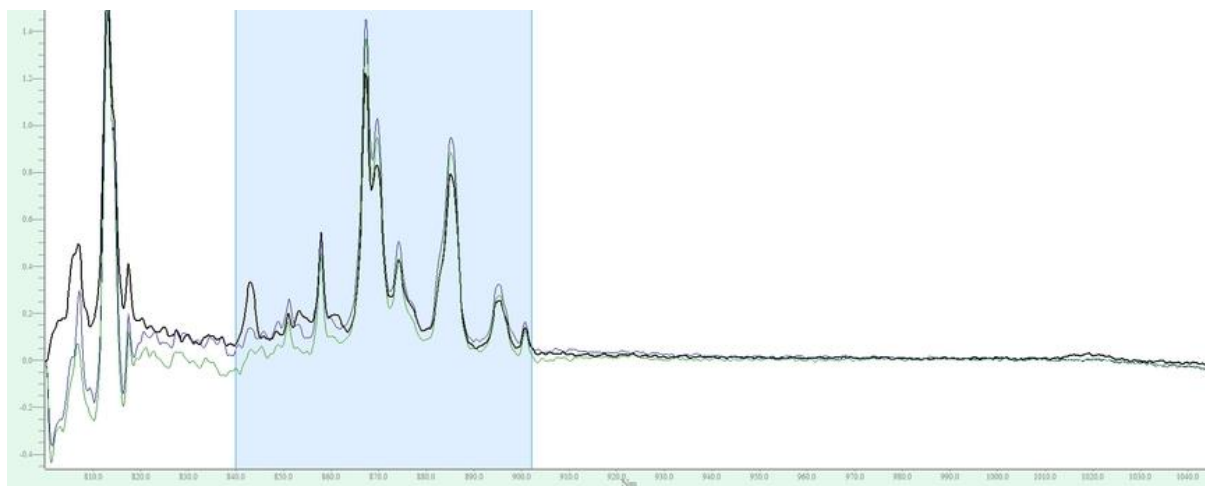


Figure 3 : Zone spectrale spécifique (RAMAN) pour discriminer les anthracyclines : la daunorubicine, la doxorubicine et l'épirubicine dosées à 1,5m mg/ml dans du NaCl 0,9%.

Après identification, la quantification est effectuée à partir de la courbe d'étalonnage du médicament, tracée directement par le logiciel à partir des dilutions réalisées. Le temps d'analyse est de moins de 2 minutes.

Les différents outils analytiques représentent un coût d'acquisition important (60 000 euros pour l'HPLC/UV et 80 000 euros pour le QC-Prep) qu'il faut ajouter aux coûts humains et matériels nécessaires à l'analyse de l'échantillon.

3.3. Etude comparative des différentes méthodes de contrôle

En reprenant la définition du contrôle optimal évoquée précédemment, les critères auxquels doit répondre la méthode de contrôle ont été 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 3**.

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	✓

Tableau 3: Etude comparative des différentes méthodes de contrôle (3)

Une étude similaire a été réalisée par Le Roch G (57). Une cotation de 1 à 5 était appliquée pour chaque critère d'évaluation : rapidité de l'analyse ; exhaustivité ; coûts globaux de la méthode ; validité pour les médicaments expérimentaux ; fiabilité de la méthode ; facilité de mise en place. Les résultats sont présentés sur la **figure 4**.

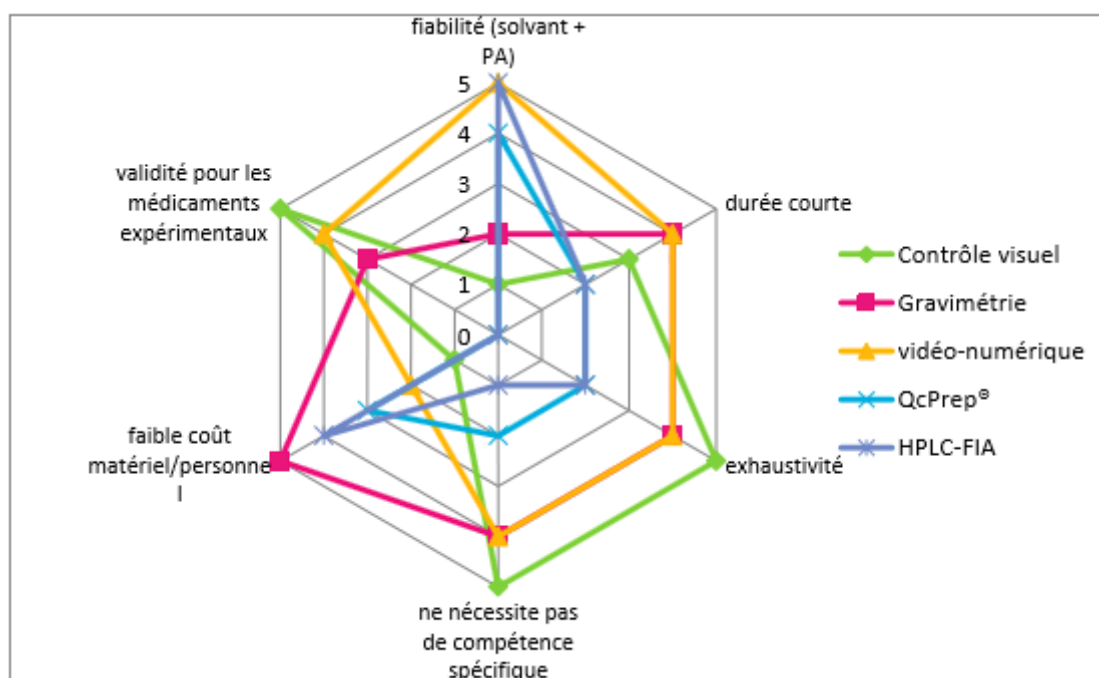


Figure 4: Cotation des méthodes de contrôle, travaux de Le Roch.

Ces deux études de comparaison confirment la force du contrôle gravimétrique en termes de rentabilité, d'exhaustivité, de rapidité et de facilité de mise en place. Celui-ci semble présenter la méthode la plus complète avec le contrôle vidéonumérique par rapport aux critères définis.

Deux points faibles sont à souligner pour la méthode gravimétrique : l'absence de contrôle du principe actif et du solvant. Ce contrôle couplé à une identification des flacons par un code DataMatrix et un contrôle libératoire visuel permettrait d'obtenir un processus de contrôle robuste et fiable.

L'étude de Bazin C *et al.* (58) a également réalisé une comparaison des différentes méthodes de contrôle disponibles sur le marché. Les résultats de l'analyse montrent de grandes différences entre les outils mais comme prévu, aucun n'est sans défaut et chacun permet de répondre à des attentes différentes selon les critères définis par l'établissement. En revanche, l'utilisation en synergie est intéressante et permet l'amélioration de la qualité du contrôle.

3.4. Méthodes de contrôle utilisées au Centre Oscar Lambret

Le Centre Oscar Lambret, centre de lutte contre le cancer (CLCC) produit en moyenne 38 000 anticancéreux par an. Les essais cliniques représentent 7% de la production annuelle. De ce fait, le contrôle choisi se doit d'être rapide et exhaustif.

Suite à l'analyse des différents contrôles, notre choix s'est orienté vers un contrôle gravimétrique in-process couplé à une identification du flacon par DataMatrix. Un contrôle visuel libératoire est réalisé sur le produit fini avant l'envoi dans le service.

Ce choix nous permet de répondre à tous les critères définis précédemment :

- 1- Contrôle du principe actif : DataMatrix
- 2- Contrôle de la dose injectée : Gravimétrie
- 3- Contrôle du solvant de dilution : Libératoire (DataMatrix à venir, en cours de développement chez les fournisseurs)
- 4- Contrôle de la concentration finale : Gravimétrie + Libératoire
- 5- Contrôle de l'intégralité de la préparation : Libératoire

3.4.1. Description du système de contrôle des flacons par code DataMatrix

La gravimétrie ne permettant pas un contrôle qualitatif, la mise en place de l'identification des flacons d'anticancéreux par un code DataMatrix permet le contrôle du principe actif avant de débiter la préparation. Cette étape fait partie intégrante du processus de préparation (**figure 5**) et est bloquante si le flacon scanné n'est pas le bon.

The screenshot shows a medical software interface with a 'Saisie code-barre' (Barcode Entry) modal window. The background displays patient information (Dossier, Service, C1 J22 le 30/07/2020), medication details (EPIRUBICINE 400mg / 200mL [MEDAC]), and usage statistics (Lot: A190023AB, Dose utilisée: 20.99 mg, Volume utilisé: 10.49 ml). The modal window prompts the user to 'Saisir le code-barres du flacon (N°478113)' and shows a list of available flacons and their corresponding lot numbers.

Flacon entier	N° de lot
EPIRUBICINE 400mg / 200mL [MEDAC]	

Reliquat	N° de lot
(N°478113)EPIRUBICINE 400mg / 200mL [MEDAC]	A190023AB

Figure 5 : Etape d'identification d'un flacon in-process

Actuellement, seuls quelques laboratoires fournissent des flacons dont les DataMatrix sont lisibles par nos lecteurs (35). Un système de ré-étiquetage a donc été mis en place sur les conditionnements primaires non lisibles par notre lecteur (**figure 6**). Cette technique permet la reconnaissance du flacon mais également de répondre aux recommandations des BPP en termes de traçabilité : le lot et la date de péremption sont tracés sur la fiche de fabrication.



Figure 6 : Exemple de flacon ré-étiqueté par code DataMatrix

L'identification se fait grâce à 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®.

Une fois la réception du produit par l'agent de pharmacie, les étapes jusqu'à son utilisation pour la préparation sont les suivantes :

- 1) Entrée en stock sur le logiciel Chimio® par le pharmacien ou l'interne en pharmacie (le numéro de lot, la quantité et la date de péremption sont renseignés)
- 2) Ré-étiquetage des flacons par le préparateur en pharmacie
- 3) Contrôle du ré-étiquetage par le pharmacien ou l'interne à l'aide d'un tableau Excel dans lequel sont renseignés manuellement les éléments situés sur le conditionnement secondaire du produit : CIP 13 ; numéro de lot ; date de péremption. Ces éléments sont comparés aux informations extraites du code DataMatrix qui, pour chaque flacon est scanné et vérifié. Si les informations discordent, la conformité globale du contrôle est défectueuse et est signalée par une « croix rouge » ce qui empêche la libération de la série de ré-étiquetage (**figure 7**). Quand la conformité globale est validée (« V vert »), les flacons peuvent être libérés après signature du pharmacien et transférés en zone de production (**figure 8**).

Figure 7 : Feuille de contrôle de ré-étiquetage non conforme (erreur de lot)

Figure 8 : Feuille de contrôle de ré-étiquetage conforme

Ces étapes sont tracées sur une feuille de suivi d'entrée en stock des anticancéreux par les différents intervenants (**figure 9**).

FEUILLE DE SUIVI : ENTREE EN STOCK DES ANTICANCEREUX				
☐ Présence du bon de livraison doublement signé				
Spécialité (Préciser le laboratoire pour les génériques)				
Dosage				
CIP				
Lot				
Péréemption				

	Date	Quantité	Initiales	Signature
Entrée en stock				

☐ Code DataMaxtrix du flacon lisible → si oui, ne pas ré-étiqueter

	Date	Quantité	Initiales	Signature
Ré-étiquetage				
Contrôle du ré-étiquetage				

Figure 9: Feuille de suivi d'entrée en stock des anticancéreux

3.4.2. Description du système gravimétrique

Pour le système gravimétrique, nous avons opté pour des balances de précision Cytocontrol v0® de la société Lourd'Innov. Ces balances sont compatibles avec les logiciels de prescriptions et/ou de reconstitutions utilisés en santé. Dans notre unité, elles sont interfacées au logiciel Chimio® (Computer Engineering, Paris France). Son design singulier lui permet d'être parfaitement adaptée pour la pesée de poches, des flacons, des seringues ou des diffuseurs. Le support est composé d'un bâti contenant la balance de précision, un berceau central permettant le positionnement des poches (**figure 10**), une encoche latérale pour la tubulure et des supports latéraux pour les seringues (**figure 11**) ou diffuseurs.



Figure 10 : Pesée d'une poche de perfusion sur la balance Cytocontrol v0



Figure 11 : Pesée d'une seringue sur la balance Cytocontrol v0

Le berceau central peut supporter une charge maximale de 2 kg, les encoches latérales peuvent peser jusqu'à 500 g. A chaque fois que l'appareil est déplacé ou débranché, une calibration du capteur de pesée doit être effectuée (en plus de la calibration hebdomadaire) selon une procédure décrite dans le guide fourni par le fabricant. Celle-ci 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.

La balance Cytocontrol v0 a été étudiée pour la prise de pesée dans des environnements difficiles : flux d'air turbulent, nettoyage avec des agents chimiques... Elle est conçue pour résister à la stérilisation par acide peracétique ou par peroxyde dihydrogène, choix de notre unité.

Le coût d'acquisition de cet équipement est de l'ordre de 5000 euros par poste de travail. Aucun consommable n'est nécessaire par ailleurs.

Dans le logiciel Chimio, la prescription de principe actif est en milligrammes. La dose est automatiquement convertie en millilitres à partir des informations de concentrations de la spécialité pharmaceutique renseignée. Pour le contrôle gravimétrique, l'enregistrement de la densité du produit dans le logiciel est indispensable. Celle-ci étant spécifique de chaque spécialité, chaque fournisseur a été contacté afin d'obtenir les données nécessaires.

Le logiciel Chimio® va guider le préparateur durant toute la préparation, au travers des étapes de préparation en vérifiant au fur et à mesure la cohérence du poids en fonction du dispositif et des ajouts et retraits de cytotoxique et de solvant. Chaque mesure doit présenter une marge d'erreur inférieure au seuil défini (5% pour les volumes >2 mL et 15% pour les volumes < 2mL) pour passer à l'étape suivante. Une fois le capteur stabilisé, la pesée est enregistrée 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 12**). Si la limite supérieure ou inférieure autorisée est dépassée, l'étape est affichée en rouge et un message d'erreur s'inscrit sur l'écran de préparation (**figure 13**). Le préparateur ne peut pas passer à l'étape suivante et doit réitérer l'étape bloquante.

Contrôle de la fabrication par gravimétrie - Version 5.8.80/12.1100

Dossier : [] Admission : (sans)
Service : 0804 / 1B PEDIATRIE HDJ
C1 J1 le 29/07/2020

Dose fab. : 73.69 mg N° ordonnancier : 478 231
ETOPH / ETOPOSIDE PHOSPHAT

POCHE
Solv. de dilution : Chlorure de sodium
Solv. de reconst. : NaCl

A reconstituer dans : Chlorure de sodium
ETOPOPHOS 113.6mg / 10mL
Lot : 0E06897 Dose utilisée : 73.69 mg 1
Vol. : 10.00 ml Volume utilisé : 6.49 ml

Mode opératoire /

Volume à ajouter 23.51 Vol. Total : 6.49 49,64

Pesée du diffuseur

Flacon non reconstitué : 39.86 g
Poids de la seringue : 10.58 g
Seringue avec solvant : 20.56 g
Flacon reconstitué : 49.66 g

Figure 12 : Exemple de *process* de préparation (Etoposide Phosphate)

Contrôle de la fabrication par gravimétrie - Version 5.8.80/12.1100

Dossier : [] Admission : 200099931
Service : 0604 / 1E HOPITAL DE JOUR
C6 J1 le 29/07/2020

Dose fab. : 73.42 mg N° ordonnancier : 478 242
CISPLATINE

POCHE NaCl 0.9% 250 ML

Solv. de reconst. : Pas de reconst.

Reliquat
CISPLATINE 100mg / 100mL [MYLAN]
Lot : 4146 Dos
Vol. : 100.00 ml Vol

Mode opératoire /

Erreur sur le poids récupéré

Poids récupéré : 74,58 g

Poids de la seringue : 34.4 g
Volume de produit à prélever : 37.42 ml
Densité de la DCI : 1.007
Poids théorique du volume à prélever : 37.68 g
Poids calculé du volume à prélever : 40.18 g
Estimation du volume prélevé : 39.900895 ml
% d'erreur autorisé : 5
% d'erreur réel : 6.63482

Volume à retirer : 73.42 74,56

Prélèvement de produit n°2/2

Pesée de la seringue contenant 37.42 ml de cisplatine 100mg / 100ml [mylan]

Seringue avec volume à retirer : 72.62 g
Pochette sans volume à ajouter : 216.58 g
Poids de la seringue : 34.4 g
Seringue avec AK : 73.14 g
Seringue avec AK : 72.26 g

Figure 13 : Exemple d'erreur > 5%

L'addition de ces deux contrôles : système gravimétrique couplé à l'identification par code DataMatrix permet théoriquement un niveau de sécurisation élevé de notre processus.

Après avoir validé l'exactitude des pesées et démontré la stabilité des balances dans le temps dans un précédent travail, il nous paraissait important de s'intéresser à l'aspect qualitatif de notre outil de contrôle.

C'est pourquoi, l'objectif de ce travail, a été d'étudier la cohérence des résultats fournis par notre suivi in-process avec ceux donnés par le dosage analytique par QC-Prep. Dans un souci d'exhaustivité de l'analytique et afin d'analyser notre outil dans toutes les conditions de travail, quel que soit la criticité de la préparation, des groupes homogènes de préparation ont été créés.

DEUXIEME PARTIE : EVALUATIONS EXPERIMENTALES

L'objectif principal de cette étude a été de démontrer l'efficacité de notre outil de contrôle grâce à une étude de cohérence avec le dosage analytique final. Le critère principal était une comparaison du taux d'acceptabilité des 2 méthodes.

Autrement dit, l'objectif principal a été de s'assurer que les poches de chimiothérapies, qui étaient acceptées et libérées (c'est-à-dire possiblement administrées aux patients) avec nos différents contrôles in-process (DataMatrix + Gravimétrie) auraient été acceptées et libérées par un établissement faisant du contrôle analytique libératoire final.

En cas de divergence, les résultats qualitatifs et quantitatifs étaient analysés et confrontés.

Pour faciliter l'identification des variables pouvant entraîner ces différences (et aussi pour des raisons analytiques), des groupes homogènes de préparation ont été créés.

1. CREATION DE GROUPES HOMOGENES DE PREPARATION

1.1. Introduction

Le contrôle analytique permet la qualification du principe actif et sa quantification en termes de concentration à partir d'un échantillon prélevé dans le conditionnement final. La principale limite de ce contrôle est le manque d'exhaustivité. Cet outil de contrôle ne permet pas de doser l'ensemble de notre production d'anticancéreux pour différentes raisons :

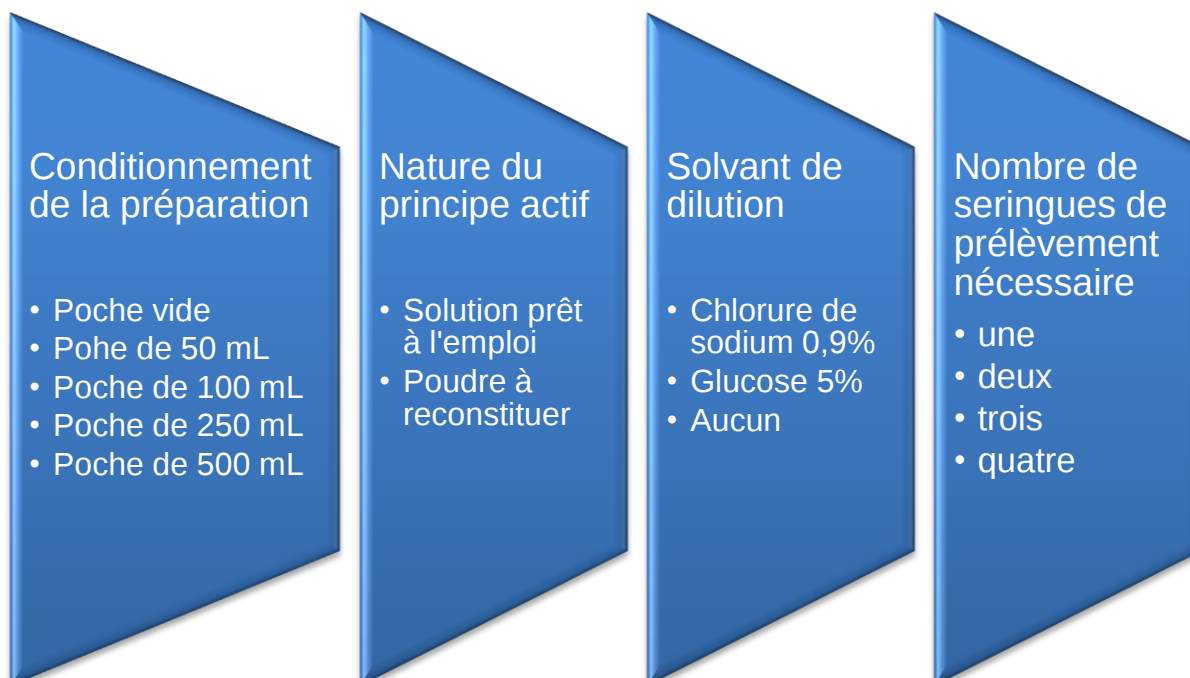
- Absence de site de prélèvement pour certains conditionnements comme les diffuseurs
- Impossibilité d'effectuer la gamme d'étalonnage nécessaire à la quantification du produit pour certaines molécules comme les essais cliniques
- Limite des préparations de « petits volumes » pour lesquelles le prélèvement d'un échantillon représenterait une perte trop importante

- Impossibilité de doser certaines molécules
- Intervalle de concentration défini par l'analytique trop étroit

Pour pallier à ces limites et être le plus représentatif possible de notre production, une analyse rétrospective des préparations d'anticancéreux stériles produites en 2018 a été réalisée. L'objectif est de créer des groupes homogènes de préparations afin d'étudier la cohérence entre les deux méthodes de contrôle dans toutes les conditions de travail, quel que soit le niveau de criticité de la préparation. L'idée est de ne plus raisonner par molécule mais par processus de préparation identique.

1.2. Matériels et méthodes

En 2018, 37 276 préparations d'anticancéreux stériles ont été produites au sein de notre unité. Les diffuseurs et les essais cliniques ont été exclus de notre étude et représentaient respectivement 5,7% et 6,2% de la production annuelle. Une analyse rétrospective des 32 805 préparations restantes a été réalisée. A partir des critères cités ci-dessous, 84% des préparations restantes soit 27 555 préparations ont été placées dans un groupe homogène de préparation. Les modèles ont été constitués selon les critères suivants :



Pour chaque modèle, le processus de préparation a été analysé en détaillant le nombre d'étapes gravimétriques et le pourcentage de représentativité par rapport à la production de 2018 a été calculé. Quelle que soit la molécule, au sein d'un modèle, le processus de préparation gravimétrique est strictement identique.

1.3. Résultats et discussion

A partir de ces critères, 14 modèles ont été identifiés représentant 84 % de notre production annuelle (2018) hors essais cliniques et diffuseurs. Ces modèles sont représentés dans le **tableau 4**.

Modèle	Solvant	Conditionnement	Nombre de seringues de prélèvement	Reconstitution	Nombre d'étapes gravimétriques	% de la production annuelle
1	NaCl 0,9%	Poche de 100 mL	1	non	8	8,3524%
2	NaCl 0,9%	Poche de 100 mL	1	oui	12	6,0265%
3	NaCl 0,9%	Poche de 250 mL	1	non	8	32,2359%
4	NaCl 0,9%	Poche de 250 mL	2	non	10	4,9931%
5	NaCl 0,9%	Poche de 250 mL	1	oui	12	6,1942%
6	NaCl 0,9%	Poche de 500 mL	1	non	8	3,1672%
7	NaCl 0,9%	Poche de 50 mL	1	non	8	4,0238%
8	NaCl 0,9%	Poche de 50 mL	1	oui	12	0,2804%
9	G5%	Poche de 250 mL	1	non	8	10,7118%
10	NaCl 0,9%	Poche vide	1	oui	12	1,2742%
11	NaCl 0,9%	Poche vide	1	non	8	1,2468%
12	NaCl 0,9%	Poche vide	2	non	10	2,7160%
13	NaCl 0,9%	Poche vide	3	non	12	1,4967%
14	NaCl 0,9%	Poche vide	4	non	14	1,1736%

Tableau 4 : Description des différents groupes homogènes de préparation issus de la production de 2018

Les modèles de préparation en poches pré-remplies, dont le produit ne nécessite pas de reconstitution et le volume de principe actif à prélever est inférieur à 60 mL (modèles 1, 3, 6, 7 et 9) ont un processus de préparation identique (**tableau 5**). Les seules variables sont le volume de la poche initiale et/ou le solvant.

Etape 1	Contrôle du flacon par DataMatrix
Etape 2	Pesée de la poche initiale
Etape 3	Pesée de la seringue vide
Etape 4	Pesée de la seringue + volume solvant à retirer
Etape 5	Pesée de la poche sans le volume à retirer
Etape 6	Pesée de la seringue vide
Etape 7	Pesée de la seringue + produit
Etape 8	Pesée de la poche finale

Tableau 5 : Processus de préparation des poches pré-remplies sans reconstitution

Pour les préparations du modèle 4, le volume de principe actif à prélever est compris entre 60 mL et 120 mL ce qui nécessite deux seringues de prélèvement. Les étapes n° 4 et 7 du tableau 4 sont à répéter 2 fois (soit 10 étapes au total).

Pour les modèles avec des poches pré-remplies, dont le produit nécessite une reconstitution et le volume de principe actif à prélever est inférieur à 60 mL (modèle 2, 5 et 8), les étapes de préparation sont identiques (**tableau 6**). La seule variable est le volume de la poche initiale.

Etape 1	Contrôle du flacon par DataMatrix
Etape 2	Pesée du flacon non reconstitué
Etape 3	Pesée de la seringue vide
Etape 4	Pesée de la seringue + solvant
Etape 5	Pesée du flacon reconstitué
Etape 6	Pesée de la poche initiale
Etape 7	Pesée de la seringue vide
Etape 8	Pesée de la seringue + volume solvant à retirer
Etape 9	Pesée de la poche sans le volume à retirer
Etape 10	Pesée de la seringue vide
Etape 11	Pesée de la seringue + produit
Etape 12	Pesée de la poche finale

Tableau 6 : Processus de préparation des poches pré-remplies avec reconstitution

Enfin, pour les conditionnements en poche vide, 5 modèles ont été identifiés. Le modèle 10 est le seul processus de préparation de poches vides avec reconstitution (**tableau 7**).

Etape 1	Contrôle du flacon par DataMatrix
Etape 2	Pesée du flacon non reconstitué
Etape 3	Pesée de la seringue vide
Etape 4	Pesée de la seringue + solvant
Etape 5	Pesée du flacon reconstitué
Etape 6	Pesée du dispositif vide (poche/diffuseur)
Etape 7	Pesée de la seringue vide
Etape 8	Pesée de la seringue + volume solvant à ajouter
Etape 9	Pesée du dispositif vide avec le solvant
Etape 10	Pesée de la seringue vide
Etape 11	Pesée de la seringue + produit
Etape 12	pesée de la poche finale

Tableau 7 : Processus de préparation des poches vides avec reconstitution

Le processus de préparation du modèle 11 (conditionnement en poche vide et principe actif prêt à l'emploi) est représenté dans le **tableau 8**.

Etape 1	Contrôle du flacon par DataMatrix
Etape 2	Pesée du dispositif vide (poche/diffuseur)
Etape 3	Pesée de la seringue vide
Etape 4	Pesée de la seringue + volume solvant à ajouter
Etape 5	Pesée du dispositif vide avec le solvant
Etape 6	Pesée de la seringue vide
Etape 7	Pesée de la seringue + produit
Etape 8	pesée de la poche finale

Tableau 8 : Processus de préparation des poches vides sans reconstitution

Pour les groupes 12, 13 et 14, la seule différence est le nombre de seringue de prélèvement (variant de 2 à 4). Les étapes gravimétriques n°4 et 7 du tableau 7 sont à répéter en fonction du nombre de seringues de prélèvement nécessaire.

1.4. Conclusion

Ce travail de synthèse a permis de classer 84% de notre production annuelle hors études cliniques et diffuseurs en 14 groupes homogènes de préparation et d'identifier 8 processus de préparation différents.

Cette méthode de pool nous permet de pallier le manque d'exhaustivité du contrôle analytique. Ainsi, une molécule non dosable au sein d'un modèle pourra être validée par extrapolation grâce à l'analyse d'autres molécules dosables faisant partie du

même groupe. Cette méthodologie a ainsi permis de limiter au maximum les risques liés à l'extrapolation. En effet, dans un même groupe, même si les médicaments sont différents, le processus de préparation et donc, les risques liés à sa fabrication sont identiques.

A partir de ces données, une analyse de notre outil de contrôle en routine a été réalisée en soumettant une quantité définie de préparations par groupe au contrôle analytique. L'objectif était d'étudier la cohérence des résultats donnés par les deux méthodes de contrôle et ainsi de démontrer la fiabilité de notre outil de contrôle in-process quel que soit la criticité de la préparation.

2. COHERENCE ENTRE LES DEUX METHODES DE CONTROLE ET ANALYSE DES DIVERGENCES

2.1. Introduction

Contrairement au contrôle analytique, la gravimétrie ne permet pas l'identification du principe actif au cours de la préparation. C'est pourquoi, il est indispensable de coupler cet outil à un système d'identification des flacons par code DataMatrix. Il s'agit toujours de la première étape qui est bloquante si le flacon scanné ne correspond pas au produit attendu et/ou la péremption est dépassée. Malgré les mesures en place, cette étape reste à risque. En effet, il est toujours possible d'utiliser par erreur un autre flacon (avec densité équivalente) après avoir scanné le bon produit.

En confrontant un nombre significatif de préparations pour chaque groupe (préalablement établis grâce à notre analyse rétrospective) au contrôle analytique, l'idée de ce travail, était dans un premier temps, d'étudier la cohérence des résultats qualitatifs et quantitatifs fournis par les deux méthodes de contrôle utilisées en routine. Dans un second temps, cette étude a permis d'identifier les situations de préparation à risques grâce à l'analyse du taux d'erreur en fonction des modèles et des variables ayant permis la classification de ces groupes.

L'Institut Gustave Roussy nous a apporté son aide dans la réalisation de ce travail en mettant à disposition des moyens humains et matériels pour le dosage analytique de nos prélèvements.

2.2. Matériels et méthodes

Pour cette étude, 228 prélèvements, représentatifs des 14 modèles précédemment définis et considérés comme conformes par notre système de contrôle in-process (DataMatrix + Gravimétrie) ont été aliquotés et transmis à l'Institut Gustave Roussy pour être dosés.

Seules les molécules dosables par leur système analytique (QC-Prep⁺) et stables à température ambiante (pour éviter la dégradation pendant le transport) ont été retenues.

La qualification d'échantillon « conforme » nécessitait l'identification qualitative de la bonne molécule ainsi qu'une dose en produit comprise dans une erreur de +/- 15% en accord avec les limites en vigueur à l'IGR et habituellement retrouvé pour ce type de contrôle.

In fine, le pourcentage d'échantillon qualifié de conforme par l'IGR était confronté à notre 100% de conformité (puisque tous les échantillons envoyés étaient considérés comme conformes par nos techniques de contrôle).

Une description qualitative (en termes de dose de principe actif) des échantillons conformes et non conformes a ensuite été réalisée.

Les non-conformités ont été réparties par modèles et une étude statistique a été réalisée afin de savoir si un modèle se démarquait en termes de fréquence. De même certaines caractéristiques des échantillons non-conformes ont été étudiées. Le taux de non-conformité a été calculé comme étant le nombre de prélèvements non conformes sur le nombre total de prélèvements ayant la caractéristique évaluée.

Pour l'analyse statistique, les différences de proportion ont été validées par un test de Fisher exacte.

En parallèle et afin de s'assurer de la détectabilité des non-conformités, de faux échantillons volontairement non conformes étaient envoyés.

2.2.1. Sous-traitance du dosage analytique final

Au sein de l'unité de production de chimiothérapies de l'Institut Gustave Roussy, 300 préparations d'anticancéreux stériles sont réalisées chaque jour. Pour garantir la qualité de celles-ci, cet établissement a opté, entre autres, pour un contrôle post-process en routine : le dosage analytique final par QC-Prep⁺.

Il s'agit d'un outil alliant la spectrométrie UV-visible (ultraviolet) et la spectrométrie Raman (précédemment décrit dans la partie 1).

Le dosage de nos préparations nécessitait un échantillon d'1,2 mL de la solution finale. Le temps de l'analyse était de moins de 2 minutes.

Afin que nous puissions établir une sélection correcte de nos préparations « à doser », l'IGR nous a fourni les éléments suivants (**tableau 9**) :

- La liste des molécules dosables avec l'automate QC-Prep⁺[®]
- Les laboratoires commercialisant les molécules dosables (excipients pouvant différer d'un laboratoire à un autre)
- L'intervalle de concentration par molécule pour lequel l'analyse par QC-Prep est possible.

Molécule	Laboratoire	C° Min	C°Max
Aflibercept	Sanofi	2	4
Atezolizumab	Roche	2	5,5
Bevacizumab	Roche	1	25
Bleomycine	Sanofi	0,015	3
Busulfan	Pierre Fabre	0,15	1,2
Cabazitaxel	Sanofi	0,05	3
Carboplatine	Accord	0,25	6
Cetuximab	Merck	1	5
Cisplatine	Mylan	0,025	1
Cyclophosphamide	Sandoz	0,25	15
Cytarabine	Accord	0,25	20
Dacarbazine	Medac	0,25	6
Docetaxel	Accord	0,05	1
Doxorubicine	TEVA	0,1	2
DoxorubicineLiposomale	Janssen	0,1	2
Durvalumab	Astra Zeneca	1	6
EmtansineTrastuzumab	Roche	0,4	3
Epirubicine	Medac	0,1	2
Eribuline	EISAI	0,022	0,22
Etoposide	TEVA	0,02	1
Etoposide Phosphate	BMS	0,1	2
Fluorouracile	Accord	0,5	50
Gemcitabine	Sandoz	0,5	10
Ifosfamide	Baxter	1	15
Irinotecan	Accord	0,1	3
Methotrexate	Mylan	0,25	5
Nivolumab	BMS	0,5	4
Oxaliplatine	Accord	0,1	3
Paclitaxel	Fresenius Kabi	0,05	1
Panitumumab	AMGEN	0,5	4
Pembrolizumab	MSD	1	4
Pemetrexed	Lilly	0,63	12,5
Pertuzumab	Roche	0,5	6
Raltitrexed	Hospira	0,04	0,07
Streptozocine	Keocyt	0,5	10
Thiotepa	Adienne	0,1	3
Topotecan	Accord	0,005	0,1
Trastuzumab	CellTrion	0,5	10
Vinblastine	Eurogeneric	0,005	0,3
Vincristine	TEVA	0,0186	0,2

Tableau 9 : Liste des molécules dosables par l'IGR

2.2.2. Sélection et mise en place des prélèvements en routine

A partir des données de notre étude rétrospective et de celles fournies par l'IGR, un arbre décisionnel a été établi pour chaque molécule afin de faciliter la sélection des préparations éligibles au contrôle analytique et la répartition par groupe homogène de préparation (exemple du cisplatine – **figure 14**).

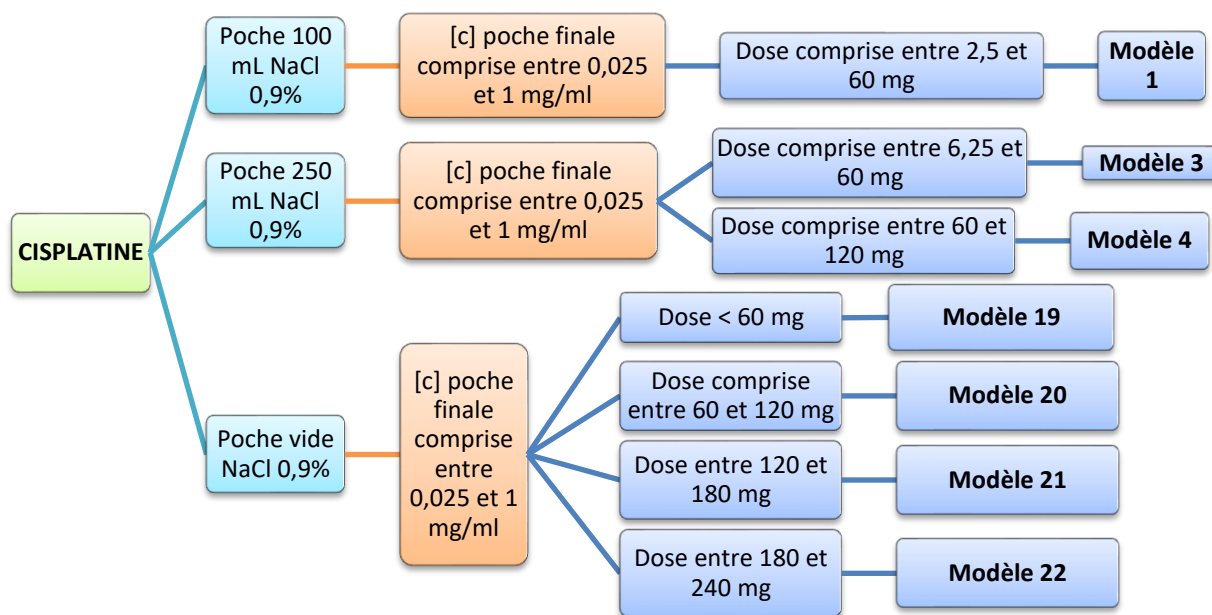


Figure 14 : Arbre décisionnel du Cisplatine

Pour chaque préparation sélectionnée, la mention « échantillon » était annotée sur la fiche de fabrication avant la réalisation du panier afin d'avertir le préparateur réalisant la préparation du prélèvement à effectuer. Pour le réaliser, une seringue de 3 mL ainsi qu'une aiguille hypodermique 18G étaient nécessaires.

Les flacons fournis n'étant pas stériles, il était impossible de répartir le prélèvement d'anticancéreux dans les vials, directement au sein de l'isolateur stérile. La répartition des seringues de cytotoxiques dans les vials à l'extérieur de l'isolateur était également risquée pour le personnel. Nous avons décidé procéder de la façon suivante :

- 1) A la fin de la préparation et après homogénéisation (5 retournements) : prélever 1,2 mL de préparation à l'aide d'une aiguille et d'une seringue dans le site opposé au site d'injection dans l'isolateur
- 2) Remettre le capuchon sur l'aiguille
- 3) Etiqueter la seringue avec le numéro d'ordonnancier de la préparation

- 4) En fin de journée, transférer les vials non stériles et les prélèvements dans l'isolateur destiné à être stérilisé (chaque isolateur est stérilisé une fois par semaine)
- 5) Dans l'isolateur dédié, répartir les seringues d'anti-cancéreux dans les vials préalablement identifiés
- 6) Sortir les vials par le SAS d'entrée
- 7) Nettoyer et stériliser l'isolateur « contaminé »

Une fois les flacons fermés et emballés de façon hermétique, ils étaient envoyés à l'Institut Gustave Roussy, dans le respect des conditions de conservation et de stabilité des produits, pour être analysés par les pharmaciens et techniciens du laboratoire de contrôle.

Lors de chaque série d'envoi de prélèvements à l'IGR, une erreur volontaire (« témoin positif ») était insérée dans le tableau afin de tester la capacité de détection des erreurs par le dosage analytique.

2.3. Résultats et discussion

2.3.1. Résultats

Les résultats des 228 échantillons sont présentés en **annexe 1**.

Sur les 228 échantillons acceptés lors de nos contrôles in-process, 13 ne l'ont pas été lors du contrôle analytique final, soit 5,7% de divergences et donc 94,3% de conformité lors du dosage analytique.

Une divergence était qualitative et concernait l'identification du principe actif (Docetaxel au lieu de Paclitaxel). Les autres divergences (12) concernaient la dose de principe actif, 1 surdosage et 11 sous-dosages.

Les résultats quantitatifs de ces divergences sont présentés dans le **tableau 10**.

Modèle et numéro d'échantillon	Molécule	Quantité théorique (mg)	Erreur sur la quantité (%)
M13-13	CISPLATINE	150	-22,61%
M11-07	IRINOTECAN	37,43	-22,50%
M11-04	TOPOTECAN	1,33	-22,26%
M11-06	CISPLATINE	6,16	-21,10%
M05-12	TRASTUZUMAB	420	-21,07%
M01-02	IRINOTECAN	17,57	-19,16%
M04-03	CISPLATINE	66,35	-18,51%
M11-01	DOXORUBICINE	19,84	-16,90%
M07-06	VINOELBINE	42	-16,56%
M08-04	CYCLOPHOSPHAMIDE	157,92	-15,79%
M11-08	CISPLATINE	6,5	-15,26%
M02-21	CYCLOPHOSPHAMIDE	800	18,71%

Tableau 10: Résultats quantitatifs des non-conformités

La répartition des dosages en fonction du pourcentage d'erreur évalué et de la technique de contrôle utilisée est représentée sur la **figure 15**.

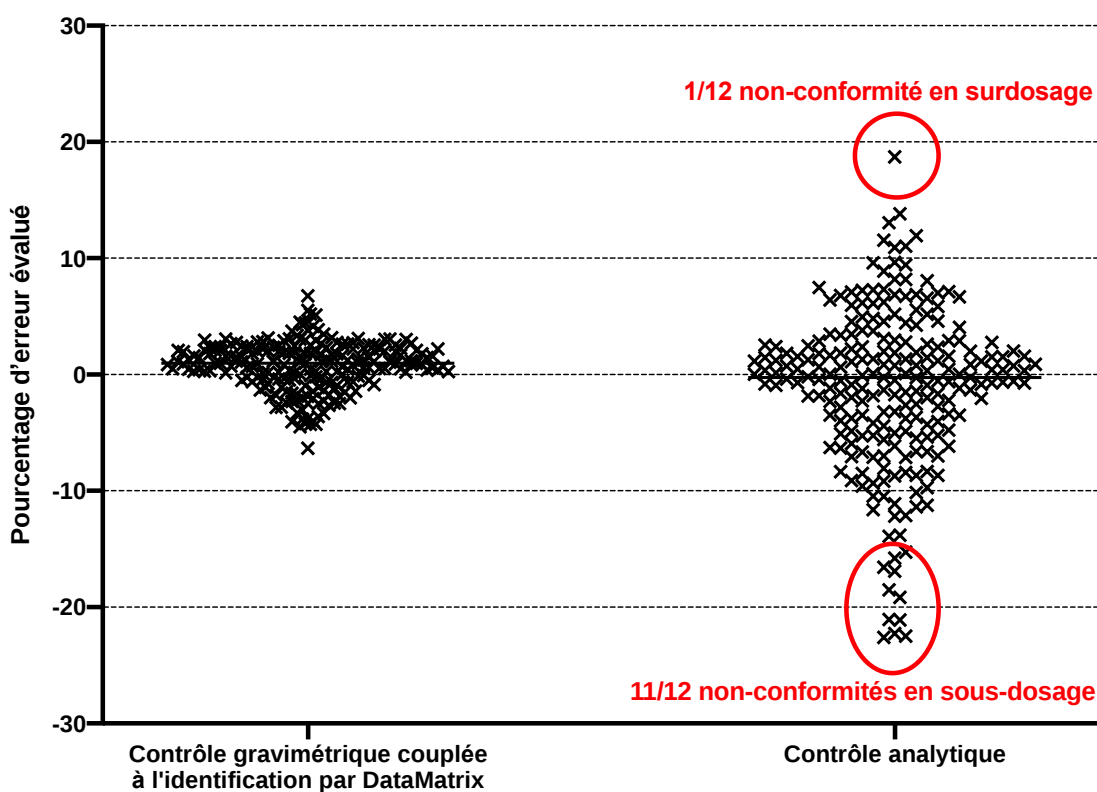


Figure 15 : Répartition des prélèvements en fonction du pourcentage d'erreur évalué et selon la technique de contrôle

L'analyse descriptive des résultats de l'ensemble des dosages (excepté le dosage non correctement identifié) est donnée dans le **tableau 11**.

	Contrôle gravimétrique couplée à l'identification par DataMatrix	Contrôle analytique
Nombre de dosages	227	227
Minimum	-6,35%	-22,61%
Médiane	0,98%	-0,26%
Maximum	6,77%	18,71%
Moyenne	0,73%	-1,18%
Ecart-type	2,08%	6,87%

Tableau 11 : Résultats descriptifs des dosages (en % d'erreur sur la dose) selon la technique

Concernant la répartition des non-conformités dans les modèles (**figure 16** et **tableau 10**), le modèle 11 est significativement différent en termes de proportion de non-conformité ($p=0,0022$).

Impact du modèle sur le taux de non-conformité

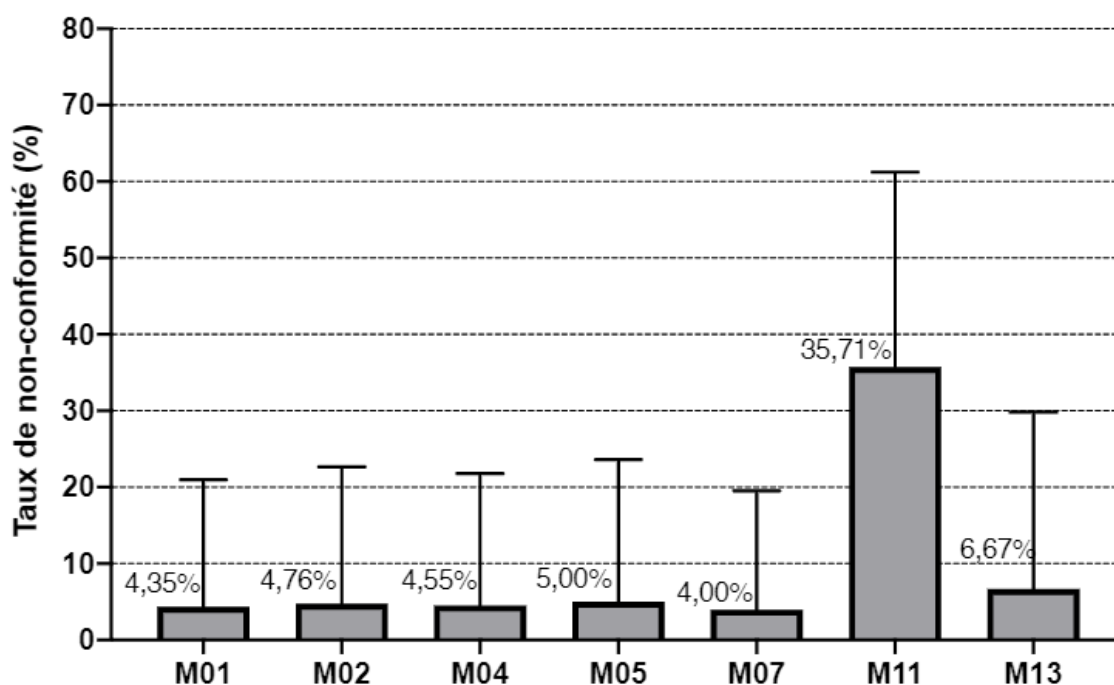


Figure 16 : Taux de non-conformité par modèle

Enfin, toutes les « erreurs volontaires » ont été détectées par le dosage analytique.

2.3.2. Discussions

La différence est-elle significative :

Que ce soit en termes de proportion (100% de conformité pour notre système in-process vs 94,3% pour l'analytique) ou d'erreur de dosage ($0,73 \pm 3,08\%$ d'erreur pour la gravimétrie et $-1,18 \pm 6,87\%$ pour l'analytique) la différence des résultats est significative avec une erreur plus variable et donc l'existence de non-conformité en analytique.

Mais cette différence s'explique-t-elle et a-t-elle un sens ?

On retrouve 12 différences.

Concernant la divergence qualitative entre les 2 méthodes, il s'agissait d'une mauvaise interprétation du spectre UV-Visible du docetaxel et du paclitaxel suite à un changement de laboratoire (et donc d'excipients) modifiant le spectre et la reconnaissance. Ce point met en évidence la difficulté d'avoir une technique analytique spécifique adaptée à la routine. Le dosage est qualifié de dosage analytique mais n'intègre pas réellement de spécificité d'analyse du principe actif en tant que tel, le dosage se fait par similitude spectrale et donc dose l'ensemble de la réponse en UV/Visible de la solution (excipient compris).

L'idéal sur ce point serait l'utilisation de techniques séparatives de type chromatographie liquide haute performance couplée à de la détection UV/visible ou mieux par spectroscopie de masse mais le coût de l'installation et surtout les caractéristiques physico-chimiques très larges des médicaments anticancéreux (notamment la polarité) obligerait le développement de technique complexe et/ou de plusieurs méthodes avec des changements de colonne et de phase mobile.

Ce type de dosage spécifique est beaucoup plus adapté (et obligatoire) pour du contrôle de préparation hospitalière par lot avec un grand nombre de poches d'un même médicament à la même concentration préparé, auquel cas le développement d'une méthode est rentable.

Concernant les différences quantitatives, le modèle 11 est significativement plus concerné que les autres modèles et représente 5 non-conformités sur les 12

observées (42%). L'analyse de ce modèle et des spécificités des échantillons en erreur nous ont permis d'envisager les hypothèses suivantes :

Problème d'homogénéisation :

En accord avec la forte proportion en sous-dosage des non-conformités (11/12) et le retour des centres pratiquant le contrôle analytique confirmant qu'il s'agit de l'hypothèse numéro 1 en cas de non-conformité, la probabilité d'obtenir un prélèvement sous-dosé existe, surtout au vu de notre méthodologie (prélèvement sur le site opposé à l'injection de médicaments anticancéreux).

Problème de stabilité :

Comme décrit en matériel et méthode, les molécules avaient été choisies pour leur bonne stabilité à température ambiante afin de faciliter le transport et le temps de prise en charge et de traitement des échantillons.

Néanmoins, on considère comme stable des solutions médicamenteuses ayant une perte maximale de 10%. Ainsi, il est impossible d'exclure une perte, même minime en PA (de l'ordre du %). Or, au vu des « faibles » erreurs retrouvées sur les non-conformités, la stabilité est un facteur qu'on ne peut pas négliger.

Difficultés à doser le cisplatine (4/12) :

Comme le montre la **figure 17**, le cisplatine est une molécule sans groupement chromophore.

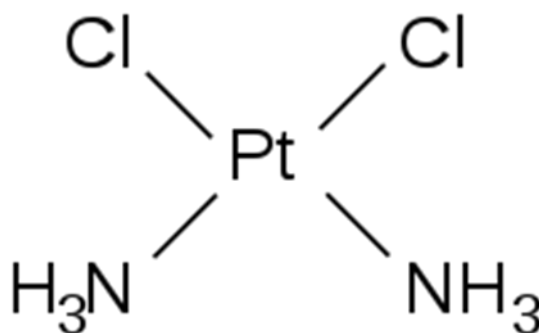


Figure 17 : Formule chimique du cisplatine

Par conséquent, le dosage sans dérivation nécessite une excitation forte et donc une longueur d'onde très peu spécifique (200nm). Cela rend le dosage très impacté par la formulation et les facteurs extérieurs.

Petits volumes à prélever (< 3 mL) (3/12) :

On retrouve significativement plus de préparations avec des petits volumes de médicaments (<3mL) non-conformes ($p=0,024$) (**figure 18**).

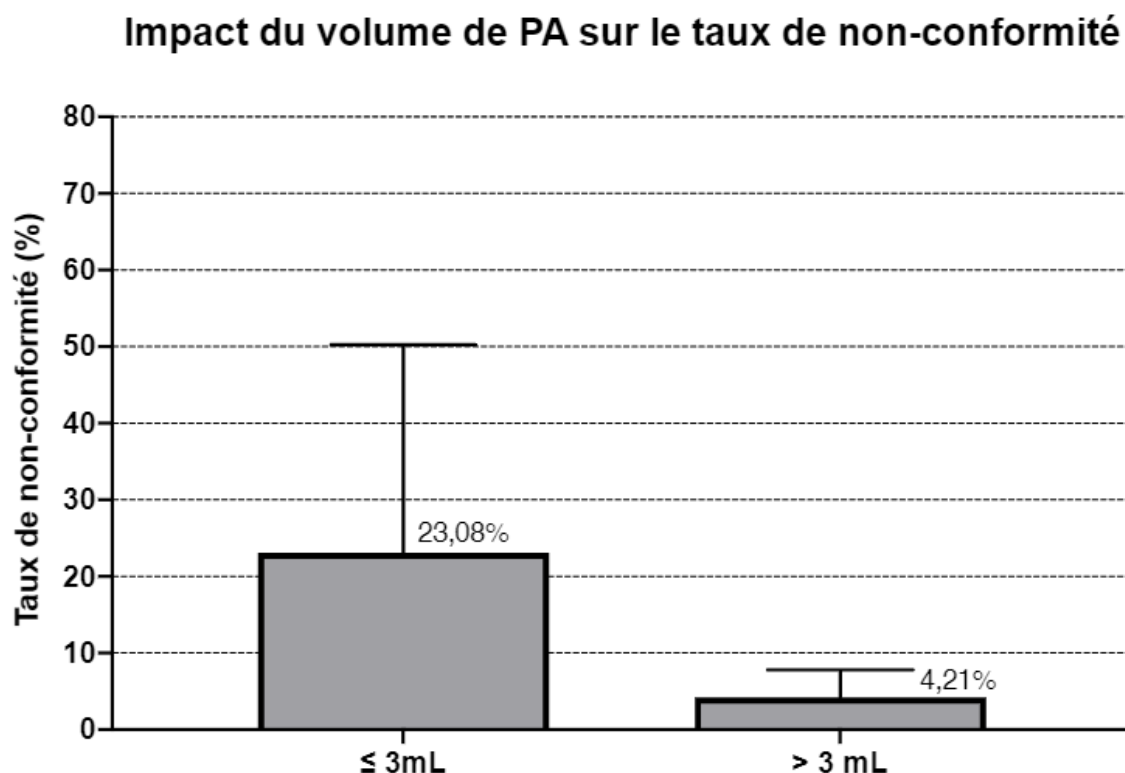


Figure 18 : Taux de non-conformité en fonction du volume de PA

Sur ce constat, 2 hypothèses sont possibles :

- La gravimétrie ne permet pas de contrôler précisément des petits volumes et les données de dosages obtenus par la technique analytique sont fiables. Ce cas ne semble pas possible car les résultats obtenus sur les deltas de poids des seringues de petits volumes et les données de Roussel *et al.* démontrent bien la capacité de balances à être précises à moins de 5% sur des volumes inférieurs à 3mL.

Et/Ou

- Le dosage analytique, **mesurant une concentration**, est facilement impacté par les petits volumes de principe actif et/ou gros volume de diluant dès lors que l'on parle en dose de médicament puisque la dose est une extrapolation de la concentration x le **volume**. Contrairement à ce que l'on peut penser, le volume n'est pas facilement déterminable puisqu'il dépend du volume initial contenu dans la poche de solvant (toujours sur-remplie, et fonction des fournisseurs et certainement des lots (59), des volumes de purges (ce qui part dans la tubulure ne doit pas être compté comme volume de dilution) et du volume de retrait de diluant avant l'ajout du cytotoxique intégrant forcément une erreur.

Cette dernière théorie nous semble possible dans notre cas.

Médicaments à reconstituer (3/12) :

La reconstitution des médicaments en poudre est forcément une étape à risque pour la dose dispensée au patient puisque de la qualité de la dilution dépendra la concentration de la solution médicamenteuse utilisée.

Dans les faits, le taux de non-conformité n'est pas significativement plus important pour les produits reconstitués (**figure 19**).

Impact de la reconstitution sur le taux de non-conformité

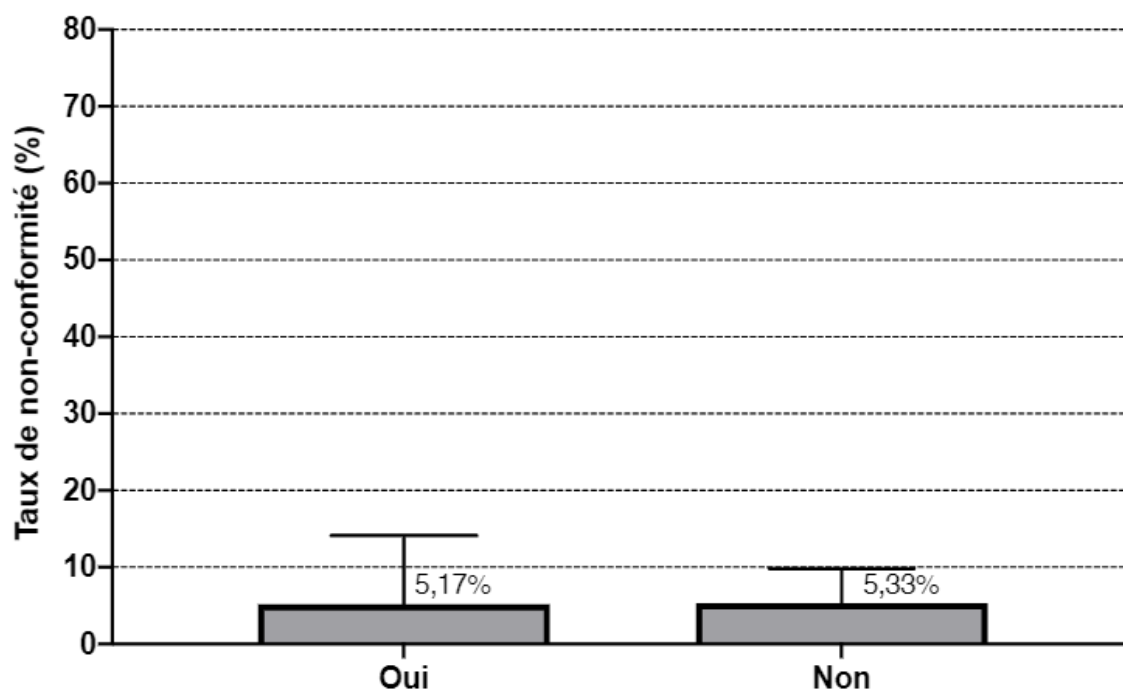


Figure 19 : Impact de la reconstitution sur le taux de non-conformité

La qualité de la dissolution initiale (respect des temps de mélange, des temps de repos, qualité de l'agitation) doit tout de même être largement surveillée.

Finalement, la trop bonne cohérence des résultats entre notre technique de contrôle in-process et le contrôle analytique a ainsi mis en évidence peu de divergences. Par conséquent il était statistiquement difficile d'affirmer qu'un facteur était réellement l'unique responsable ce qui explique que nous sommes plus sur des suppositions/hypothèses au cas par cas, divergence par divergence que sur des affirmations générales.

2.4. Conclusion

La réalisation des dosages des 228 préparations a permis de confirmer la sécurité de notre circuit de préparation, notamment d'un point de vue qualitatif (1 seule NC suite à une erreur liée au contrôle analytique). L'origine des divergences quantitatives semble plutôt liée à des difficultés analytiques (homogénéité des préparations, analyse spectrale non spécifique, résultats en concentration potentiellement impactés par les fortes dilutions) qu'à des difficultés gravimétriques même si le cas des médicaments à reconstituer peut introduire des erreurs par cumul de pesées.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'efficacité de notre outil de contrôle (DataMatrix + Gravimétrie) quel que soit le niveau de criticité de la préparation. Pour cela, nous avons réalisé une étude de cohérence avec le dosage analytique final, autre méthode de contrôle utilisée en routine.

Après analyse de la littérature, aucune étude similaire n'avait été menée auparavant. Une équipe espagnole(39) avait comparé les résultats donnés par la gravimétrie à ceux donnés par l'HPLC mais il s'agissait d'un contrôle gravimétrique libératoire (pesée avant/après et non au cours du processus de préparation) et cette étude avait été réalisée sur 3 molécules ayant un processus de préparation similaire (docétaxel, oxaliplatine et paclitaxel). Malgré tout, les résultats étaient concluants et démontraient la fiabilité du contrôle gravimétrique.

Nous avons voulu aller plus loin en analysant notre outil de contrôle in-process sur l'ensemble des conditions de préparation. Pour cela des groupes homogènes de préparation ont été créés et soumis au dosage analytique par QC-Prep.

Notre analyse a permis de confirmer la sécurité de notre système avec 94,3% des prélèvements conformes lors du dosage analytique.

La fiabilité de notre outil d'identification des flacons par DataMatrix a été démontrée avec 99,5% des conformités d'un point de vue qualitatif. Une seule divergence a été identifiée et après analyse, imputée à l'analytique avec une confusion dans la reconnaissance spectrale liée à un changement de laboratoire.

Enfin, après analyse des divergences quantitatives, aucun facteur de risque prédominant n'est ressorti comme étant l'unique responsable. Plusieurs hypothèses ont été posées mais ces divergences semblent plutôt liées à des difficultés analytiques.

Il convient, tout de même d'être vigilant sur la qualité de reconstitution des produits et sur la précision lors de prélèvements de petits volumes.

Dans un prochain travail, il serait intéressant de doser les préparations conditionnées en seringues afin d'analyser de manière plus approfondie le facteur « petit volume ».

Ces résultats, complétés par l'universalité (diffuseurs et EC), le faible coût, le faible niveau technique et l'intervention possible pendant l'acte de préparation valide notre choix d'une libération paramétrique pour les préparations magistrales de chimiothérapies.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les évènements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events ».
2. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. 2007.
3. Rousselle A. 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. Université de Lille; 2017.
4. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
5. 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 24, 2005.
6. Ministère de l'emploi et de la solidarité - Ministère délégué à la santé. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. 2001.
7. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. Scand J Work Environ Health. févr 1994;20(1):22-6.
8. Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health. Sept 1995;67(5):317-23.
9. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PSJ, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. J Occup Environ Med. oct 2010;52(10):1019-27.
10. Ministère du Travail. Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) : édition 2003 - Ministère du Travail. 2003.
11. Taurin S, Kerjan G, Brouard A, Levron A. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d'une URCC. 2011; GERPAC.
12. Gilles L, Ardiet C, Latour J. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. J Oncol Pharm Pract. 2003; 9:15-20.
13. Hilliquin D, Bussières J. External contamination of antineoplastic drug containers from a Canadian wholesaler. J Oncol Pharm Pract. Mars 2020; 26(2):423-7.
14. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. Eur J Hosp Pharm. 1 nov 2015; 22(6):333-41.
15. Chauchat L, Tanguay C, Caron N, Gagn  S, Labrèche F, Bussières J. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. J Oncol Pharm Pract. juill 2019;25(5):1089-98.

16. Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO. Revue d'évaluation thérapeutique. In: Dossier du CNHIM. XXXIV. 2013. p. 5-6.
17. Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé. 2.6.8 Pyrogènes. In: Pharmacopée Européenne. 10.3 éd; 2020.
18. Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé. 2.6.1 Stérilité. In: Pharmacopée Européenne. 10.3 éd; 2020.
19. Blot F. Prognosis of infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Réanimation*. 2003;12(3):235-47.
20. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):589-97.
21. Haute Autorité de Santé HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments - La règle des 5B. 2013.
22. Société Française de Pharmacie Clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Éd 1. 2006.
23. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P, Jacobsen J, Prystas EM. Study of Medication Errors on a Community Hospital Oncology Ward. *J Oncol Pract*. juill 2006;2(4):149-54.
24. Schmitt E. Iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription en chimiothérapie anticancéreuse. 2000; GERPAC.
25. Zernikow B, Michel E, Fleischhack G, Bode U. Accidental Iatrogenic Intoxications by Cytotoxic Drugs: Error Analysis and Practical Preventive Strategies. *Drug Saf*. 1999; 21(1):57-74.
26. 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*. 1 oct 2001; 58(19):1835-41.
27. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm*. 15 avr 1997; 54(8):904-12.
28. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *BMJ Qual Saf*. 1 oct 2010;19(5):e29-e29.
29. 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*. 1 juin 2015;50(2):233-42.
30. Limat S, Drouhin JP., Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Ilembi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci*. 2001; 23(3):102-6.
31. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care*. 1 févr 2006;18(1):9-16.

32. Kohler DR, Montello M, Goldspiel BR, DeChristoforo R, Huntley C, High J, et al. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents. *Am J Health Syst Pharm.* 1 sept 2002;59(17):1648-68.
33. Descout J, Grignon C, Coulon S, Dauphin A. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français. 2011; GERPAC.
34. Gallard M, Arcizet J, Laplace M, Dalifard B, Le Franc B. Les flacons d'anticancéreux : identifiables ? 2018; GERPAC.
35. Rodrigue G, Djouana N, Wattier J. Lecteur de code DataMatrix. Université de Lille; 2013.
36. Kolski M, Fouque J, Pichon F, Hurgon A, Escalup L. Validation d'un procédé dématérialisé couplé au contrôle gravimétrique in process lors de la fabrication de préparations cytotoxiques. 2014; GERPAC.
37. 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.* févr 2011;65(1):17-21.
38. 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.* mars 2017;23(2):83-92.
39. Sendra-García A, Martínez-Gómez MA, Albert-Marí A, Jiménez-Torres NV, Climente-Martí M. Quantitative and qualitative control of antineoplastic preparations: Gravimetry versus HPLC. *J Oncol Pharm Pract.* 1 juill 2019;25(5):1204-16.
40. 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.* 1 avr 2014;21(2):87-90.
41. Tron C, Bedoucha C, Dalifard B, Franc BL, Cante J. Validation de la détection des volumes de seringues par vidéocapture: application à la seringue de 10 mL. 2013; Hopipharm.
42. Grave A. Étude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéo-informatique Drugcam® pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux. Université de Grenoble; 2015.
43. Gaba DM, Howard SK. Fatigue among Clinicians and the Safety of Patients. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1249-55.
44. Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, Perneger T, Bonnabry P. Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(8):769-76.
45. Garnerin P, Perneger T, Chopard P, Arès M, Baalbaki R, Bonnabry P, et al. Drug selection errors in relation to medication labels: a simulation study: Drug selection errors in relation to labelling. *Anaesthesia.* 8 oct 2007;62(11):1090-4.
46. Dectot B. Développement d'une méthode de dosage non destructive par spectrométrie Raman appliquée aux poches de Fluorouracile. 2016; GERPAC.

47. 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 ? 2016; GERPAC.
48. 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.* 1 déc 2012;60(6):369-79.
49. Watt S, Antier D, Jacques V, Grassin J. Validation et mise en place d'un nouveau programme de contrôle-qualité des cytotoxiques reconstitués en unité centralisée. *J Pharm Clin.* 19 nov 2002;21(3):179-82.
50. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *J Pharm Biomed Anal.* juill 2009;49(5):1213-20.
51. Paci A, Borget I, Mercier L, Azar Y, Desmaris R, Bourget P. Safety and quality assurance of chemotherapeutic preparations in a hospital production unit: Acceptance sampling plan and economic impact. *J Oncol Pharm Pract.* juin 2012;18(2):163-70.
52. Feutry F, Exquis A, Falaschi L, Guichard N, Bonnabry P, Fleury S. Evaluation d'un nouveau système de contrôle qualité des chimiothérapies par spectrophotométrie UV-visible (DrugLog®). 2015; GERPAC.
53. Lelievre B, Devys C, Daouphars M, Basuyau F, Jarrige P. Qualitative and quantitative analysis of chemotherapy preparations. *Eur J Hosp Pharm.* 1 janv 2010;16:33-8.
54. Camut A, Noirez V, Khalifé A. Validation d'un module de formation à l'utilisation du spectrophotomètre Multispec pour le dosage des anticancéreux injectables. 2009; GERPAC.
55. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M. Contrôle rapide et fiable des préparations de chimiothérapies à base d'anticorps monoclonaux à l'aide de l'automate Multispec®. *Ann Pharm Fr.* mai 2010;68(3):163-77.
56. Chouquet T, Benoit G, Morand K. Implementation of Analytical Control of Low Volume Pediatric Cytotoxic Drugs Preparations using a UV/Raman Spectrophotometer. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 1 janv 2016;1(3).
57. Le Roch G. Étude 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; 2016.
58. Bazin C, Cassard B, Caudron E, Prognon P, Havard L. Comparative analysis of methods for real-time analytical control of chemotherapies preparations. *Int J Pharm.* oct 2015;494(1):329-36.
59. Feutry F, Carbonne M, Fulcrand J, Neuville S, Cuaz-Perolin C, Walbecq I, et al. Évaluation in vitro des solutions de perfusion présentes sur le marché français. In: *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2^e éd. 2014.

ANNEXES

Théorique							Qualitatif			Quantitatif COL Erreur (% en valeur absolue)					Quantitatif IGR		
Aliquote	Molécule	Quantité théorique	Modèle	Nombre de seringues de prélèvements	Reconstitution (oui/non)	Nombre d'étapes gravimétrique	Extrapolation Lecture DM / Contrôle In-Process COL	Dosage IGR	Contrôle OK	Seringue 1	Seringue 2	Seringue 3	Seringue 3	Erreur sur la quantité (%)	Concentration dosée	Quantité (volume estimée x concentration)	Erreur sur la quantité (%)
M06-01	ETOPOSIDE	180	M06	1	non	8	ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	OK	-1,11%				-1,11%	0,32	164,67	-8,52%
M09-01	CARBOPLATINE	264,76	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	0,38%				0,38%	1,02	272,12	2,78%
M01-01	BEVACIZUMAB	305	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	-0,24%				-0,24%	2,97	308,86	1,27%
M09-02	CARBOPLATINE	500	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	1,16%				1,16%	1,90	511,96	2,39%
M09-03	CARBOPLATINE	250	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	1,12%				1,12%	0,94	252,18	0,87%
M05-01	TRASTUZUMAB	350	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	3,06%				3,06%	1,27	360,06	2,87%
M05-02	TRASTUZUMAB	720	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	2,54%				2,54%	2,35	708,00	-1,67%
M05-03	TRASTUZUMAB	420	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	0,60%				0,60%	1,42	406,60	-3,19%
M05-04	ETOPOSIDE PHOSPHATE	180,5	M05	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	-0,37%				-0,37%	0,60	158,46	-12,21%
M02-01	CYCLOPHOSPHAMIDE	1000	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	1%				1,00%	10,15	1061,69	6,17%
M01-02	IRINOTECAN	17,57	M01	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-2,22%				-2,22%	0,13	14,20	-19,16%
M07-01	IRINOTECAN	57,38	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-1,71%				-1,71%	1,00	52,38	-8,71%
M03-01	GEMCITABINE	1800	M03	1	non	8	GEMCITABINE	GEMCITABINE	OK	2,40%				2,40%	6,29	1680,10	-6,66%
M06-02	ETOPOSIDE	187,87	M06	1	non	8	ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	OK	2,66%				2,66%	0,34	177,96	-5,27%
M02-02	CYCLOPHOSPHAMIDE	900	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	0,93%				0,93%	9,24	967,42	7,49%
M03-02	CISPLATINE	47,36	M03	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,66%				1,66%	0,18	48,10	1,55%
M03-03	CISPLATINE	37,57	M03	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,08%				1,08%	0,15	40,14	6,85%
M09-04	OXALIPLATINE	170	M09	1	non	8	OXALIPLATINE	OXALIPLATINE	OK	-1,86%				-1,86%	0,61	163,13	-4,04%
M03-04	5-FLUOROURACILE	800	M03	1	non	8	5-FLUOROURACILE	5-FLUOROURACILE	OK	1,34%				1,34%	3,06	810,68	1,34%
M01-03	5-FLUOROURACILE	637,02	M01	1	non	8	5-FLUOROURACILE	5-FLUOROURACILE	OK	-0,23%				-0,23%	5,91	614,75	-3,50%
M05-05	TRASTUZUMAB	420	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	2,80%				2,80%	1,46	418,22	-0,42%
M05-06	TRASTUZUMAB	500	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	1,81%				1,81%	1,70	490,87	-1,83%
M03-05	IRINOTECAN	360	M03	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-1,09%				-1,09%	1,29	341,72	-5,08%
M03-06	IRINOTECAN	286,66	M03	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-1,78%				-1,78%	1,05	280,01	-2,32%
M03-07	IRINOTECAN	199,98	M03	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	0,39%				0,39%	0,73	196,32	-1,83%
M04-01	CISPLATINE	74	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,29%	0,97%			2,26%	0,28	75,49	2,01%
M09-05	CARBOPLATINE	330,35	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	1,82%				1,82%	1,26	339,51	2,77%
M05-07	TRASTUZUMAB	350	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	2,70%				2,70%	1,25	353,08	0,88%
M05-08	TRASTUZUMAB	290	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	2,97%				2,97%	1,04	291,89	0,65%
M05-09	TRASTUZUMAB	350	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	2,34%				2,34%	1,24	352,56	0,73%
M05-10	TRASTUZUMAB	350	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	2,20%				2,20%	1,25	354,06	1,16%
M07-02	IRINOTECAN	76,28	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-2,31%				-2,31%	1,35	70,13	-8,06%

Théorique							Qualitatif			Quantitatif COL					Quantitatif IGR		
							Erreur (% en valeur absolue)										
Aliquote	Molécule	Quantité théorique	Modèle	Nombre de seringues de prélèvements	Reconstitution (oui/non)	Nombre d'étapes gravimétrique	Extrapolation Lecture DM / Contrôle in-Process COL	Dosage IGR	Contrôle OK	Seringue 1	Seringue 2	Seringue 3	Seringue 3	Erreur sur la quantité (%)	Concentration dosée	Quantité (volume estimée x concentration)	Erreur sur la quantité (%)
M04-02	CISPLATINE	74,2	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,13%	0,96%			2,09%	0,26	69,02	-6,98%
M04-03	CISPLATINE	66,35	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,57%	0,54%			1,11%	0,20	54,07	-18,51%
M09-06	OXALIPLATINE	200	M09	1	non	8	OXALIPLATINE	OXALIPLATINE	OK	1,58%				1,58%	0,75	200,29	0,14%
M01-04	BEVACIZUMAB	940	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	1,94%				1,94%	9,22	957,27	1,84%
M01-05	BEVACIZUMAB	425	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	0,17%				0,17%	3,52	366,32	-13,81%
M06-03	ETOPOSIDE	176,48	M06	1	non	8	ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	OK	1,13%				1,13%	0,29	154,98	-12,18%
M05-11	TRASTUZUMAB	350	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	3,06%				3,06%	1,25	354,30	1,23%
M03-08	CISPLATINE	35,3	M03	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,03%				0,03%	0,14	36,08	2,20%
M05-12	TRASTUZUMAB	420	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	2,90%				2,90%	1,15	331,53	-21,07%
M05-13	TRASTUZUMAB	240	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	4,29%				4,29%	0,86	236,35	-1,52%
M02-03	CYCLOPHOSPHAMIDE	900	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,53%				2,53%	8,78	911,83	1,31%
M09-07	CARBOPLATINE	600	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	1,13%				1,13%	2,27	608,81	1,47%
M04-04	CISPLATINE	120	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,20%	0,30%			0,50%	0,45	118,39	-1,34%
M04-05	CISPLATINE	99,78	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,13%	0,82%			1,95%	0,37	99,26	-0,52%
M03-09	CISPLATINE	35,3	M03	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,77%				1,77%	0,13	35,31	0,03%
M02-04	CYCLOPHOSPHAMIDE	1000	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,60%				2,60%	9,96	1048,21	4,82%
M02-05	CYCLOPHOSPHAMIDE	1100	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	1,82%				1,82%	11,06	1173,44	6,68%
M02-06	CYCLOPHOSPHAMIDE	700	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	1,37%				1,37%	7,18	767,30	9,61%
M02-07	CYCLOPHOSPHAMIDE	800	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	1,10%				1,10%	7,73	803,40	0,42%
M03-10	GEMCITABINE	1400	M03	1	non	8	GEMCITABINE	GEMCITABINE	OK	2,91%				2,91%	4,92	1311,57	-6,32%
M07-03	IRINOTECAN	76,28	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-3,34%				-3,34%	1,38	72,45	-5,02%
M07-04	IRINOTECAN	76,28	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-0,77%				-0,77%	1,40	73,10	-4,17%
M03-11	5-FLUOROURACILE	700	M03	1	non	8	5-FLUOROURACILE	5-FLUOROURACILE	OK	-0,62%				-0,62%	2,57	686,14	-1,98%
M09-08	OXALIPLATINE	150	M09	1	non	8	OXALIPLATINE	OXALIPLATINE	OK	-0,20%				-0,20%	0,56	150,50	0,33%
M09-09	OXALIPLATINE	150	M09	1	non	8	OXALIPLATINE	OXALIPLATINE	OK	3,17%				3,17%	0,57	151,16	0,78%
M01-07	BEVACIZUMAB	305	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	-4,22%				-4,22%	2,81	293,60	-3,74%
M05-14	ETOPOSIDE PHOSPHATE	208,6	M05	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	1,24%				1,24%	0,69	182,57	-12,48%
M09-10	CARBOPLATINE	386,26	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	2,20%				2,20%	1,46	393,57	1,89%
M03-12	PACLITAXEL	144	M03	1	non	8	PACLITAXEL	DOCETAXEL	Divergent	-4,72%				-4,72%	0,78	205,50	42,71%
M04-07	CISPLATINE	66,35	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,66%	2,20%			3,86%	0,27	70,82	6,73%
M01-06	BEVACIZUMAB	460	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	1,64%				1,64%	4,55	473,41	2,91%
M04-06	CISPLATINE	133,98	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,61%	0,43%	0,43%		1,47%	0,54	143,80	7,33%
M09-11	CARBOPLATINE	242,13	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	0,29%				0,29%	0,90	241,96	-0,07%
M09-12	OXALIPLATINE	150	M09	1	non	8	OXALIPLATINE	OXALIPLATINE	OK	1,19%				1,19%	0,55	147,07	-1,95%
M06-04	ETOPOSIDE	149,02	M06	1	non	8	ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	OK	3,36%				3,36%	0,26	136,58	-8,35%
M09-13	CARBOPLATINE	300	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	2,07%				2,07%	1,13	305,95	1,98%
M03-13	CISPLATINE	36,63	M03	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,44%				1,44%	0,15	40,67	11,03%
M04-08	CISPLATINE	119,21	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,25%	-0,05%			0,20%	0,45	118,57	-0,54%
M02-08	CYCLOPHOSPHAMIDE	1100	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	1,24%				1,24%	10,46	1093,34	-0,61%
M02-09	CYCLOPHOSPHAMIDE	900	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,76%				2,76%	8,58	898,32	-0,19%

Théorique							Qualitatif			Quantitatif COL					Quantitatif IGR			
							Erreur (% en valeur absolue)											
Aliquote	Molécule	Quantité théorique	Modèle	Nombre de seringues de prélèvements	Reconstitution (oui/non)	Nombre d'étapes gravimétrique	Extrapolation Lecture DM / Contrôle in-Process COL	Dosage IGR	Contrôle OK	Seringue 1	Seringue 2	Seringue 3	Seringue 3	Erreur sur la quantité (%)	Concentration dosée	Quantité (volume estimée x concentration)	Erreur sur la quantité (%)	
M02-10	CYCLOPHOSPHAMIDE	800	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,15%	0,77%			2,15%	7,73	802,81	0,35%	
M02-11	CYCLOPHOSPHAMIDE	1100	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,40%					2,40%	10,57	1108,75	0,80%
M01-08	IRINOTECAN	95,8	M01	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-4,29%					-4,29%	0,82	87,01	-9,17%
M09-14	CARBOPLATINE	130	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	-2%					-2,00%	0,52	139,48	7,29%
M05-15	TRASTUZUMAB	420	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	1,50%					1,50%	1,47	420,31	0,07%
M03-14	GEMCITABINE	1800	M03	1	non	8	GEMCITABINE	GEMCITABINE	OK	2,53%					2,53%	6,41	1701,68	-5,46%
M04-09	CISPLATINE	73,31	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,41%					1,18%	0,29	77,11	5,19%
M09-15	OXALIPLATINE	170	M09	1	non	8	OXALIPLATINE	OXALIPLATINE	OK	0,58%					0,58%	0,71	190,29	11,94%
M03-15	5-FLUOROURACILE	800	M03	1	non	8	5-FLUOROURACILE	5-FLUOROURACILE	OK	-0,24%					-0,24%	2,86	757,04	-5,37%
M01-09	BEVACIZUMAB	360	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	-0,07%					-0,07%	3,48	361,68	0,47%
M09-16	CARBOPLATINE	600	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	0,70%				0,70%	2,30	612,19	2,03%	
M05-16	TRASTUZUMAB	290	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	-0,94%				-0,94%	1,01	280,15	-3,40%	
M01-10	BEVACIZUMAB	390	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	-0,68%				-0,68%	3,72	388,99	-0,26%	
M01-11	BEVACIZUMAB	600	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	-0,08%				-0,08%	5,79	602,46	0,41%	
M01-12	AFLIBERCEPT	244	M01	1	non	8	AFLIBERCEPT	AFLIBERCEPT	OK	-2,44%				-2,44%	2,29	237,60	-2,62%	
M01-13	5-FLUOROURACILE	566,2	M01	1	non	8	5-FLUOROURACILE	5-FLUOROURACILE	OK	-1,46%	1,65%			-1,46%	5,38	561,06	-0,91%	
M04-10	CISPLATINE	112	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,76%					2,41%	0,45	120,10	7,24%
M01-14	BEVACIZUMAB	460	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	0,26%					0,26%	4,49	466,72	1,46%
M01-15	BEVACIZUMAB	310	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	-1,33%					-1,33%	3,03	317,47	2,41%
M07-05	VINORELBINE	36	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	0,28%					0,28%	0,64	33,44	-7,12%
M09-17	CARBOPLATINE	201,12	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	0,25%	0,13%			0,25%	0,80	214,33	6,57%	
M04-11	CISPLATINE	105	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,19%					0,32%	0,43	114,34	8,89%
M07-06	VINORELBINE	42	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-2,84%					-2,84%	0,67	35,04	-16,56%
M09-18	CARBOPLATINE	395	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	0,86%					0,86%	1,57	422,17	6,88%
M05-17	ETOPOSIDE PHOSPHATE	207,49	M05	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	1,67%					1,67%	0,69	183,81	-11,41%
M05-18	TRASTUZUMAB	500	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	0,97%					0,97%	1,68	486,02	-2,80%
M10-01	ETOPOSIDE PHOSPHATE	200	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	0,98%					0,98%	7,22	194,94	-2,53%
M10-02	ETOPOSIDE PHOSPHATE	200	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	0,98%					0,98%	7,15	193,05	-3,47%
M09-19	CARBOPLATINE	155	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	-0,13%					-0,13%	0,60	162,11	4,59%
M09-20	CARBOPLATINE	160,28	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	0,19%					0,19%	0,64	171,15	6,78%
M01-16	BEVACIZUMAB	870	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	2,01%				2,01%	8,38	876,61	0,76%	
M09-21	CARBOPLATINE	135	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	0,15%				0,15%	0,57	153,65	13,81%	
M02-12	CYCLOPHOSPHAMIDE	1000	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,08%				2,08%	9,97	1044,52	4,45%	
M02-13	CYCLOPHOSPHAMIDE	800	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,05%				2,05%	7,91	827,72	3,47%	
M02-14	CYCLOPHOSPHAMIDE	800	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,10%				2,10%	8,56	892,42	11,55%	
M02-15	CYCLOPHOSPHAMIDE	1100	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	0,80%				0,80%	10,54	1092,10	-0,72%	
M03-16	IRINOTECAN	360	M03	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-0,87%				-0,87%	1,29	345,68	-3,98%	
M07-07	IRINOTECAN	76,98	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	0,25%				0,25%	1,29	66,27	-13,91%	
M03-17	IRINOTECAN	298,16	M03	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-4,27%				-4,27%	1,01	269,20	-9,71%	
M02-16	CYCLOPHOSPHAMIDE	900	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,76%				2,76%	8,91	930,40	3,38%	

Théorique							Qualitatif			Quantitatif COL					Quantitatif IGR		
							Erreur (% en valeur absolue)										
Aliquote	Molécule	Quantité théorique	Modèle	Nombre de seringues de prélèvements	Reconstitution (oui/non)	Nombre d'étapes gravimétrique	Extrapolation Lecture DM / Contrôle in-Process COL	Dosage IGR	Contrôle OK	Seringue 1	Seringue 2	Seringue 3	Seringue 3	Erreur sur la quantité (%)	Concentration dosée	Quantité (volume estimée x concentration)	Erreur sur la quantité (%)
M11-01	DOXORUBICINE	19,84	M11	1	non	8	DOXORUBICINE	DOXORUBICINE	OK	-0,50%				-0,50%	0,35	16,49	-16,90%
M02-17	CYCLOPHOSPHAMIDE	700	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,97%				2,97%	6,86	731,82	4,55%
M02-18	CYCLOPHOSPHAMIDE	800	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,45%				2,45%	7,95	820,23	2,53%
M07-08	BEVACIZUMAB	218	M07	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	1,78%				1,78%	4,24	218,18	0,08%
M09-22	OXALIPLATINE	170	M09	1	non	8	OXALIPLATINE	OXALIPLATINE	OK	3,03%				3,03%	0,67	180,92	6,42%
M04-12	CISPLATINE	73	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,97%	0,64%			1,61%	0,28	73,80	1,10%
M09-23	CARBOPLATINE	500	M09	1	non	8	CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	OK	1,92%				1,92%	1,91	507,87	1,57%
M03-18	5-FLUOROURACILE	700	M03	1	non	8	5-FLUOROURACILE	5-FLUOROURACILE	OK	1,18%				1,18%	2,40	636,21	-9,11%
M01-17	5-FLUOROURACILE	580,18	M01	1	non	8	5-FLUOROURACILE	5-FLUOROURACILE	OK	0,84%				0,84%	5,04	525,98	-9,34%
M05-19	TRASTUZUMAB	350	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	3,06%				3,06%	1,26	356,56	1,87%
M07-09	VINORELBINE	36	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	0,83%				0,83%	0,65	33,78	-6,17%
M01-18	BEVACIZUMAB	622,5	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	0,51%				0,51%	6,02	629,65	1,15%
M01-19	BEVACIZUMAB	970	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	1,30%				1,30%	9,40	978,44	0,87%
M07-10	IRINOTECAN	100	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-1,18%				-1,18%	1,79	92,94	-7,06%
M11-02	IRINOTECAN	35,99	M11	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	5,20%				5,20%	1,19	32,00	-11,10%
M03-19	5-FLUOROURACILE	800	M03	1	non	8	5-FLUOROURACILE	5-FLUOROURACILE	OK	1,58%				1,58%	2,65	709,00	-11,38%
M08-01	CYCLOPHOSPHAMIDE	444,61	M08	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	0,67%				0,67%	8,21	422,93	-4,88%
M08-02	CYCLOPHOSPHAMIDE	444,61	M08	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,02%				2,02%	8,01	413,54	-6,99%
M01-20	AFLIBERCEPT	320	M01	1	non	8	AFLIBERCEPT	AFLIBERCEPT	OK	-0,50%				-0,50%	3,05	314,46	-1,73%
M13-01	CETUXIMAB	828,21	M13	3	non	12	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	-0,09%	-0,05%	0,23%		0,09%	4,90	821,45	-0,82%
M13-02	CETUXIMAB	900	M13	3	non	12	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,66%	0,63%	0,23%		1,52%	4,91	893,62	-0,71%
M01-21	BEVACIZUMAB	535	M01	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	0,91%				0,91%	5,11	532,88	-0,40%
M07-11	VINORELBINE	42	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-3,79%				-3,79%	0,77	39,99	-4,78%
M06-05	ETOPOSIDE	190,52	M06	1	non	8	ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	OK	2,20%				2,20%	0,33	172,27	-9,58%
M11-03	IRINOTECAN	33,99	M11	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-4,05%				-4,05%	1,15	31,16	-8,33%
M06-06	ETOPOSIDE	174,61	M06	1	non	8	ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	OK	1,72%				1,72%	0,31	163,64	-6,28%
M12-01	CETUXIMAB	518,63	M12	2	non	10	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,58%	1,41%			1,99%	4,87	514,91	-0,72%
M11-04	TOPOTECAN	1,33	M11	1	non	8	TOPOTECAN	TOPOTECAN	OK	6,77%				6,77%	0,02	1,03	-22,26%
M07-12	IRINOTECAN	56,64	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-2,42%				-2,42%	1,10	56,84	0,36%
M07-13	BEVACIZUMAB	202	M07	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	-1,44%				-1,44%	3,96	201,01	-0,49%
M07-14	VINORELBINE	36	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-3,05%				-3,05%	0,68	35,20	-2,23%
M10-03	ETOPOSIDE PHOSPHATE	62,5	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	-1,73%				-1,73%	2,30	62,10	-0,64%
M13-03	CISPLATINE	160	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,06%	0,43%	0,11%		0,60%	0,64	158,08	-1,20%
M04-13	CISPLATINE	65	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	-0,37%	0,03%			-0,34%	0,26	68,97	6,11%
M11-05	CISPLATINE	6,16	M11	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	-0,65%				-0,65%	0,24	6,48	5,19%
M10-04	ETOPOSIDE PHOSPHATE	23,69	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	2,07%				2,07%	0,94	25,38	7,13%
M10-05	ETOPOSIDE PHOSPHATE	200	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	0,59%				0,59%	7,32	197,64	-1,18%
M13-04	CISPLATINE	179,42	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,42%	0,96%	-0,66%		0,72%	0,72	177,84	-0,88%
M07-15	VINORELBINE	48	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-2,49%				-2,49%	0,85	43,84	-8,66%
M04-14	CISPLATINE	134,07	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,34%	1,20%	-4,85%		-3,31%	0,51	135,63	1,17%

Théorique							Qualitatif			Quantitatif COL					Quantitatif IGR		
							Erreur (% en valeur absolue)										
Aliquote	Molécule	Quantité théorique	Modèle	Nombre de seringues de prélèvements	Reconstitution (oui/non)	Nombre d'étapes gravimétrique	Extrapolation Lecture DM / Contrôle in-Process COL	Dosage IGR	Contrôle OK	Seringue 1	Seringue 2	Seringue 3	Seringue 3	Erreur sur la quantité (%)	Concentration dosée	Quantité (volume estimée x concentration)	Erreur sur la quantité (%)
M13-05	CISPLATINE	150	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,70%	0,85%	0,97%		2,52%	0,61	150,67	0,45%
M11-06	CISPLATINE	6,16	M11	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	3%				3,00%	0,18	4,86	-21,10%
M12-02	CETUXIMAB	532,5	M12	2	non	10	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,37%	0,61%			0,98%	4,83	524,06	-1,59%
M14-01	CETUXIMAB	913,62	M14	4	non	14	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,79%	0,26%	0,44%	1,24%	2,73%	4,88	901,43	-1,33%
M12-03	CETUXIMAB	400	M12	2	non	10	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	1,48%	0,84%			2,32%	4,88	400,16	0,04%
M14-02	CETUXIMAB	914,73	M14	4	non	14	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	1,14%	0,57%	0,75%	0,62%	3,08%	4,76	880,36	-3,76%
M06-07	ETOPOSIDE	190,52	M06	1	non	8	ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	OK	1,78%				1,78%	0,34	174,01	-8,66%
M11-07	IRINOTECAN	37,43	M11	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	0,52%				0,52%	1,07	29,01	-22,50%
M07-16	VINORELBINE	36	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-2,49%				-2,49%	0,67	34,12	-5,22%
M13-06	CETUXIMAB	800	M13	3	non	12	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	-0,37%	1,23%	0,75%		1,61%	4,88	790,56	-1,18%
M13-07	CISPLATINE	179,42	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,52%	0,02%	-0,08%		0,46%	0,71	176,11	-1,84%
M08-03	VINBLASTINE	6,5	M08	1	oui	12	VINBLASTINE	VINBLASTINE	OK	-4%				-4,00%	0,12	6,07	-6,61%
M06-08	PACLITAXEL	390	M06	1	non	8	PACLITAXEL	PACLITAXEL	OK	-2,79%	-3,56%			-6,35%	0,76	397,04	1,80%
M08-04	CYCLOPHOSPHAMIDE	157,92	M08	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	-2,28%				-2,28%	2,59	132,98	-15,79%
M07-17	BEVACIZUMAB	207	M07	1	non	8	BEVACIZUMAB	BEVACIZUMAB	OK	-0,35%				-0,35%	4,04	211,86	2,35%
M14-03	CETUXIMAB	913,62	M14	4	non	14	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,13%	-1,27%	-0,44%	-0,29%	-1,87%	5,04	930,25	1,82%
M07-18	IRINOTECAN	42,53	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	0,46%				0,46%	0,79	40,66	-4,41%
M12-04	CETUXIMAB	400	M12	2	non	10	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,69%	1,19%			1,88%	4,95	406,06	1,52%
M13-08	CETUXIMAB	900	M13	3	non	14	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,43%	0,73%	0,63%		1,79%	5,04	891,73	-0,92%
M13-09	CETUXIMAB	673,9	M13	3	non	12	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,40%	0,63%	-0,32%		0,71%	5,00	684,45	1,57%
M12-05	CETUXIMAB	450	M12	2	non	10	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	-0,13%	0,53%			0,40%	4,97	456,87	1,53%
M07-19	VINORELBINE	48	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-0,41%				-0,41%	0,90	46,47	-3,20%
M07-20	VINORELBINE	36	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-2,49%				-2,49%	0,66	34,11	-5,24%
M04-15	CISPLATINE	126,36	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	-0,17%	-0,45%	-0,75%		-1,37%	0,49	131,17	3,81%
M10-07	ETOPOSIDE PHOSPHATE	129,59	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	-2,81%				-2,81%	4,59	124,04	-4,28%
M02-19	CYCLOPHOSPHAMIDE	900	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,31%				2,31%	9,46	1017,47	13,05%
M02-20	CYCLOPHOSPHAMIDE	900	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,18%				2,18%	9,19	998,26	10,92%
M07-21	VINORELBINE	42	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-0,95%				-0,95%	0,83	43,58	3,75%
M12-06	CETUXIMAB	470,35	M12	2	non	10	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	-0,04%	0,23%			0,19%	4,83	463,63	-1,43%
M12-07	CETUXIMAB	500	M12	2	non	10	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,22%	0,06%			0,28%	4,98	508,27	1,65%
M13-10	CETUXIMAB	800	M13	3	non	12	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,26%	0,67%	-1,56%		-0,63%	4,83	781,81	-2,27%
M10-08	ETOPOSIDE PHOSPHATE	129,59	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	0,53%				0,53%	4,62	124,83	-3,67%
M13-11	CISPLATINE	150	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,01%	0,28%	0,18%		1,47%	0,63	156,35	4,23%
M07-22	IRINOTECAN	42,53	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	4,15%				4,15%	0,90	45,96	8,06%
M12-08	CETUXIMAB	500	M12	2	non	10	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	0,34%	0,53%			0,87%	4,97	506,74	1,35%
M02-21	CYCLOPHOSPHAMIDE	800	M02	1	oui	12	CYCLOPHOSPHAMIDE	CYCLOPHOSPHAMIDE	OK	2,25%				2,25%	8,78	949,69	18,71%
M05-20	TRASTUZUMAB	350	M05	1	oui	12	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB	OK	2,46%				2,46%	1,28	360,41	2,97%
M01-22	IRINOTECAN	95,83	M01	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-0,61%				-0,61%	0,85	90,49	-5,58%
M04-16	CISPLATINE	100	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,33%	1,49%			2,82%	0,40	105,57	5,57%
M10-09	ETOPOSIDE PHOSPHATE	53,53	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	-1,10%				-1,10%	1,76	47,52	-11,22%

Théorique							Qualitatif			Quantitatif COL					Quantitatif IGR		
							Erreur (% en valeur absolue)										
Aliquote	Molécule	Quantité théorique	Modèle	Nombre de seringues de prélèvements	Reconstitution (oui/non)	Nombre d'étapes gravimétrique	Extrapolation Lecture DM / Contrôle In-Process COL	Dosage IGR	Contrôle OK	Seringue 1	Seringue 2	Seringue 3	Seringue 3	Erreur sur la quantité (%)	Concentration dosée	Quantité (volume estimée x concentration)	Erreur sur la quantité (%)
M07-23	IRINOTECAN	93,81	M07	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	0,42%				0,42%	1,67	87,14	-7,11%
M01-23	IRINOTECAN	95,83	M01	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	-2,66%				-2,66%	0,81	84,68	-11,63%
M07-24	VINORELBINE	60	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-1,99%				-1,99%	1,12	57,08	-4,87%
M13-12	CISPLATINE	160	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,92%	0,99%	0,44%		2,35%	0,65	160,06	0,04%
M04-17	CISPLATINE	75	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,61%	1,54%			3,15%	0,28	74,81	-0,25%
M14-04	CETUXIMAB	913,62	M14	4	non	14	CETUXIMAB	CETUXIMAB	OK	1,32%	1,05%	2,15%	1%	5,52%	4,91	881,53	-3,51%
M03-20	DOCETAXEL	140	M03	1	non	8	DOCETAXEL	DOCETAXEL	OK	-0,46%				-0,46%	0,47	125,35	-10,46%
M13-13	CISPLATINE	150	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,05%	1,25%	1,17%		3,47%	0,47	116,09	-22,61%
M03-21	IRINOTECAN	328,9	M03	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	1,07%				1,07%	1,23	326,16	-0,83%
M03-22	IRINOTECAN	360	M03	1	non	8	IRINOTECAN	IRINOTECAN	OK	1,09%				1,09%	1,32	352,64	-2,04%
M10-10	IFOSFAMIDE	1000	M10	1	oui	12	IFOSFAMIDE	IFOSFAMIDE	OK	0,91%				0,91%	19,12	898,56	-10,14%
M11-08	CISPLATINE	6,5	M11	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	0,46%				0,46%	0,20	5,51	-15,26%
M03-23	GEMCITABINE	1600	M03	1	non	8	GEMCITABINE	GEMCITABINE	OK	2,65%				2,65%	6,21	1655,59	3,47%
M04-18	CISPLATINE	106,7	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,37%	1,26%			2,63%	0,43	113,06	5,96%
M13-14	CISPLATINE	174,99	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	-0,43%	-0,43%	-0,64%		-1,50%	0,73	180,06	2,90%
M10-11	ETOPOSIDE PHOSPHATE	25	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	0%				0,00%	0,86	23,34	-6,63%
M10-12	IFOSFAMIDE	1000	M10	1	oui	12	IFOSFAMIDE	IFOSFAMIDE	OK	2,57%				2,57%	18,70	878,84	-12,12%
M11-09	CISPLATINE	6,5	M11	1	non	8	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	4,43%				4,43%	0,25	6,67	2,60%
M13-15	CISPLATINE	160	M13	3	non	12	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,26%	1,22%	1,36%		3,84%	0,61	150,18	-6,14%
M06-09	ETOPOSIDE	200	M06	1	non	8	ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	OK	1,60%				1,60%	0,38	194,52	-2,74%
M07-25	VINORELBINE	42	M07	1	non	8	VINORELBINE	VINORELBINE	OK	-1,42%				-1,42%	0,76	39,51	-5,93%
M04-19	CISPLATINE	65	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	2,79%	2,32%			5,11%	0,26	67,97	4,57%
M11-10	TOPOTECAN	5	M11	1	non	8	TOPOTECAN	TOPOTECAN	OK	-2%				-2,00%	0,04	5,25	4,96%
M04-20	CISPLATINE	65	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,37%	1,72%			3,09%	0,25	67,02	3,10%
M11-11	TOPOTECAN	5	M11	1	non	8	TOPOTECAN	TOPOTECAN	OK	2%				2,00%	0,04	5,29	5,84%
M04-21	CISPLATINE	65	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	2,30%	2,20%			4,50%	0,25	67,63	4,05%
M03-24	PACLITAXEL	114	M03	1	non	8	PACLITAXEL	PACLITAXEL	OK	-2,08%				-2,08%	0,45	123,32	8,18%
M03-25	PACLITAXEL	114	M03	1	non	8	PACLITAXEL	PACLITAXEL	OK	-3,83%				-3,83%	0,44	121,11	6,24%
M03-26	PACLITAXEL	114	M03	1	non	8	PACLITAXEL	PACLITAXEL	OK	-4,49%				-4,49%	0,44	122,12	7,12%
M03-27	PACLITAXEL	114	M03	1	non	8	PACLITAXEL	PACLITAXEL	OK	-3,61%				-3,61%	0,45	124,77	9,44%
M11-12	TOPOTECAN	5	M11	1	non	8	TOPOTECAN	TOPOTECAN	OK	-1,60%				-1,60%	0,04	5,41	8,19%
M11-13	TOPOTECAN	5	M11	1	non	8	TOPOTECAN	TOPOTECAN	OK	1,20%				1,20%	0,04	5,48	9,66%
M11-14	TOPOTECAN	5	M11	1	non	8	TOPOTECAN	TOPOTECAN	OK	-0,40%				-0,40%	0,04	5,35	7,02%
M10-13	ETOPOSIDE PHOSPHATE	23,69	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	3,73%				3,73%	0,80	21,70	-8,39%
M04-22	CISPLATINE	65	M04	2	non	10	CISPLATINE	CISPLATINE	OK	1,18%	1,17%			2,35%	0,25	66,61	2,48%
M10-14	ETOPOSIDE PHOSPHATE	23,69	M10	1	oui	12	ETOPOSIDE PHOSPHATE	ETOPOSIDE PHOSPHATE	OK	2,07%				2,07%	0,79	21,22	-10,44%

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

(Tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)

Année Universitaire 2019/2020

Nom : ABELE née NAVEAU **Prénom :** Marie

Titre du mémoire / thèse : Préparation d'anticancéreux injectables au sein d'un Centre de Lutte Contre le Cancer : Contrôle de cohérence entre le suivi in-process couplant gravimétrie et identification des flacons par code DataMatrix et le dosage analytique final. Identification des processus à risque.

Mots-clés : Contrôle – Gravimétrie –DataMatrix – Dosage analytique – Sécurisation

Introduction : Afin d'assurer la sécurité et la qualité de nos préparations magistrales de chimiothérapies, une sécurisation in-process par contrôle gravimétrique couplé à une identification par code DataMatrix a été mise en place et permet le contrôle de 100% de notre production (diffuseurs et essais cliniques (EC) compris). Bien que l'exactitude des pesées ait été démontrée, l'étape d'identification du flacon réalisée en amont de la préparation n'exclut pas le prélèvement dans un mauvais flacon. Un contrôle de cohérence entre notre suivi in-process (SIP) et le dosage analytique final (DAF) par QC-Prep a donc été envisagé.

Matériel et méthode : 228 préparations, acceptées par nos contrôles SIP et représentatives de notre production ont été échantillonnées et dosées à l'aide d'un QC-Prep. La conformité analytique était fixée à +/- 15% d'erreur sur la dose. En cas de divergence SIP/DAF, les non-conformités (NC) étaient analysées au cas par cas.

Résultats : 13/228 préparations ont été identifiées comme des NC lors du DAF soit 5,7%. Un cas concernait une divergence qualitative (docetaxel au lieu de paclitaxel) et était dû à un changement de formulation impactant le spectre UV/visible et donc la bonne reconnaissance par le QC-Prep. Les 12 autres cas concernaient des erreurs quantitatives (dosage de -22,61% à 18,71%) alors que les erreurs sur les pesées étaient seulement de -2,88% à 6,77%. Les hypothèses envisagées (et cumulables) étaient :

Problème d'homogénéisation ; en accord avec la forte proportion en sous-dosage (11/12) et le retour des centres pratiquant le contrôle analytique.

Difficultés à doser le cisplatine (4/12) ; le cisplatine absorbant très peu et de manière non-spécifique dans l'UV-visible, impact fort de la formulation/facteurs extérieurs ?

Petits volumes (< 3mL) (3/12) : contrôle gravimétrique difficile ou impact fort de la dilution ?

Médicaments à reconstituer (3/12) : qualité de la dissolution initiale et cumul des étapes gravimétriques ?

Conclusion : La réalisation des dosages des 228 préparations a permis de confirmer la sécurité de notre circuit de préparation, d'un point de vue qualitatif (1 seule NC suite à une erreur liée au contrôle analytique). L'origine des divergences quantitatives semble plutôt liée à des difficultés analytiques (homogénéité des préparations, analyse spectrale non spécifique, résultats en concentration potentiellement impactés par les fortes dilutions) qu'à des difficultés gravimétriques même si le cas des médicaments à reconstituer peut introduire des erreurs par cumul de pesées. Ces résultats, complétés par l'universalité (diffuseurs et EC), le faible coût, le faible niveau technique et l'intervention possible pendant l'acte de préparation valide notre choix d'une libération paramétrique pour les préparations magistrales de chimiothérapies.

Membres du jury:

Président : Pr Thierry Dine, PU-PH, Faculté de pharmacie – CHU de Lille

Directeur de mémoire : Dr Frédéric Feutry, Praticien spécialiste, Centre Oscar Lambret - Lille

Asseseurs :

Pr Jean-Marc Chillon, PU-PH, Faculté de pharmacie – CHU d'Amiens

Dr Maxime Annereau, Praticien spécialiste, Institut Gustave Roussy - Villejuif