

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 2 octobre 2023  
Par Monsieur Ali CHAÏBI**

---

**Préparations de chimiothérapies :  
Quelle(s) méthode(s) de contrôle pour optimiser et sécuriser le circuit ?  
Analyse technique et économique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** **Monsieur le Professeur Pascal ODOU**  
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Faculté de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Directeur,  
conseiller de thèse :** **Monsieur le Docteur Pierre NACHON**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier  
Centre Hospitalier de Lens

**Assesseur(s) :** **Monsieur le Docteur Damien LANNOY**  
Pharmacien, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
Faculté de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Monsieur le Docteur Justin COURTIN**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et <del>hospitalière</del>	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et <del>Pharmacie clinique</del>	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et <del>Pharmacie clinique</del>	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et <del>hospitalière</del>	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et <del>Pharmacie clinique</del>	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et <del>Pharmacie clinique</del>	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique <del>Albert Lespagnol</del>	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique <del>Albert Lespagnol</del>	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN VELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et <del>Pharmacie clinique</del>	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**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,**

### **A Monsieur le Professeur Pascal ODOU,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

### **A Monsieur le Docteur Damien LANNOY,**

Pour votre disponibilité, pour vos enseignements et vos conseils, je vous remercie. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur Justin COURTIN,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, je vous en suis extrêmement reconnaissant.

### **A Monsieur le Docteur Pierre NACHON,**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, de ta confiance et surtout de ta patience. J'espère que cette thèse aura été une aussi belle expérience pour toi qu'elle l'a été pour moi. Merci pour ta bonne humeur et tes conseils, c'était un plaisir de travailler avec toi.

## **A mes très chers parents,**

Papa, Maman, cette thèse est pour vous. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, vos sacrifices, votre amour, votre confiance, vos conseils. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises. J'espère vous rendre fiers par l'accomplissement de ce travail, je sais à quel point ça compte pour vous.

## **A mon frère et ma sœur,**

Chira, Amine, je vous remercie pour vos conseils et votre soutien. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci pour les souvenirs impérissables. Je suis reconnaissant de tout ce que vous avez fait pour moi, même si je ne vous le dis pas souvent. Avec des aînés comme vous, la vie est plus facile. J'espère que vous êtes fier de votre petit frère.

## **A mon épouse, Sérine,**

Merci pour ta patience, ton soutien sans faille, ta confiance, ta douceur et ta bienveillance. Merci de m'avoir supporté pendant ces derniers mois qui n'étaient pas des plus plaisants et de rendre chaque jour ma vie plus belle. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Ton époux n'est bientôt plus étudiant !

## **A ma famille,**

A mes grands-parents qui me répétaient sans cesse à quel point l'école c'est important.

A mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, pour vos conseils, votre soutien et votre affection.

A mon beau-frère et ma belle-sœur, merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A Mona et Adam, merci pour le bonheur que vous me procurez sans vous en rendre compte.

A ma belle-famille, merci pour votre accueil, votre confiance et votre gentillesse.

**A mes amis,**

Merci à la team Pharma : Elias, Mahdi Hakim, Othmane, à mes co-internes, à Lucas et Yassine, merci pour tous ces bons moments.

**Au CHL,**

A l'équipe de l'UCPC et du préparatoire, merci de m'avoir fait découvrir la pharmacotechnie,

A Alexia, merci pour tes précieux conseils, ton encadrement et tes relectures

A Antoine, Clara, France, Marion, Vincent, Serri, Monsieur FRIMAT, merci pour votre patience et votre sympathie

A toute l'équipe, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse, c'est un plaisir de travailler avec vous.

A toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler durant ces dernières années, Je vous remercie pour les connaissances, le savoir-faire transmis et pour les bons moments partagés.

A tout ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse, à tous les centres hospitaliers qui ont participé à mon enquête, au Docteur Florian SLIMANO et la SFPO qui m'ont permis de la diffuser, je vous remercie.

,

# TABLE DES MATIERES

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>19</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>19</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>21</b>
<b>PARTIE 1 : GENERALITES ET CADRE REGLEMENTAIRE .....</b>	<b>23</b>
I. <b>CONTEXTE .....</b>	<b>23</b>
1) <i>Évolution du cancer en France .....</i>	<i>23</i>
2) <i>Circuit du CHL .....</i>	<i>24</i>
3) <i>Enjeux du contrôle des préparations de chimiothérapies .....</i>	<i>27</i>
II. <b>REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>28</b>
1) <i>Code de la santé publique .....</i>	<i>28</i>
2) <i>Bonnes pratiques de préparation .....</i>	<i>29</i>
3) <i>Recommandations de la SFPO.....</i>	<i>32</i>
4) <i>Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur .....</i>	<i>33</i>
5) <i>Essais Cliniques .....</i>	<i>33</i>
<b>PARTIE 2 : DESCRIPTION DES METHODES DE CONTROLE.....</b>	<b>35</b>
I. <b>METHODOLOGIE .....</b>	<b>35</b>
II. <b>CONTROLES IN-PROCESS.....</b>	<b>36</b>
1) <i>Double contrôle visuel (DCV).....</i>	<i>36</i>
2) <i>Contrôle vidéo-numérique : Exemple de la DrugCam®.....</i>	<i>36</i>
3) <i>Contrôle gravimétrique.....</i>	<i>38</i>
III. <b>CONTROLES POST-PROCESS .....</b>	<b>38</b>
1) <i>Chromatographie liquide haute performance (CLHP) .....</i>	<i>39</i>
2) <i>Injection en flux (FIA) .....</i>	<i>40</i>
3) <i>Spectroscopie Raman – Spectroscopie UV : Exemple du QC Prep®.....</i>	<i>40</i>
4) <i>Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)– Spectroscopie UV-Visible : Exemple du Multispec® .....</i>	<i>41</i>
5) <i>Spectroscopie UV-Visible : Exemple du Druglog®.....</i>	<i>42</i>
IV. <b>AUTRES METHODES DE CONTROLE.....</b>	<b>43</b>
1) <i>Dématérialisation.....</i>	<i>43</i>
2) <i>Lunettes de réalité augmentée.....</i>	<i>43</i>
3) <i>Automate de production .....</i>	<i>44</i>
V. <b>RECAPITULATIF.....</b>	<b>44</b>

<b>PARTIE 3 : COMPARAISON TECHNICO- ECONOMIQUE .....</b>	<b>47</b>
I. <b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>47</b>
1) <i>Enquête à destination des unités de production utilisatrices.....</i>	<i>47</i>
2) <i>Questionnaire fournisseurs .....</i>	<i>48</i>
3) <i>Étude économique .....</i>	<i>49</i>
II. <b>RESULTATS .....</b>	<b>49</b>
1) <i>Enquête à destination des unités de production utilisatrices.....</i>	<i>49</i>
2) <i>Questionnaire fournisseurs .....</i>	<i>55</i>
3) <i>Analyse de coûts .....</i>	<i>57</i>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>67</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>75</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CH : Centre Hospitalier

CHL : Centre Hospitalier de Lens

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLHP : Chromatographie Liquide Haute performance

CSP : Code de la Santé Publique

DAD : Détecteur à Barrette de Diodes (Diode Array Detector)

DCV : Double Contrôle Visuel

FIA : Injection en Flux (Flux Injection Analysis)

FTIR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier  
(Fourier Transform InfraRed spectroscopy)

GERPAC : Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère  
Contrôlé

HAD : Hospitalisation à domicile

HDJ : Hôpital De Jour

INCa : Institut National du Cancer

IMF : Facteur de correspondance d'identification (Identification Match Factor)

IR : Infrarouge

MCO : Médecine chirurgie obstétrique

PA : Principe Actif

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SERS : Spectroscopie Raman Exalté De Surface (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy)

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologie

UCPC : Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies

UV : Ultraviolet

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlé

## INDEX DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des méthodes de contrôle issus de la littérature .....	45
Tableau 2 : Récapitulatif des réponses des fournisseurs.....	56

## INDEX DES FIGURES

---

Figure 1 : L'activité en cancérologie pour la chimiothérapie d'après l'INCa (7). .....	24
Figure 2 : Répartition par service de l'activité de l'UCPC du CHL en 2022.....	25
Figure 3 : Évolution de l'activité annuelle de l'UCPC du CH Lens, 2018-2023* .....	27
Figure 4 : Type d'équipements disponibles dans les unités de production des CH sondés.....	50
Figure 5 : Méthodes de contrôle utilisées par les unités de production des CH sondés .....	51
Figure 6 : Détails des coûts d'installation et d'utilisation sur 7 ans par méthode de contrôle.....	57

\*

## INDEX DES ANNEXES

---

Annexe 1 : Équation de recherche utilisée sur Pubmed .....	75
Annexe 2 : Enquête « Évaluation des méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapies en centre hospitalier » .....	76
Annexe 3 : Demande de devis auprès des fournisseurs.....	84
Annexe 4 : Feuille de calcul utilisée pour l'analyse des coûts .....	85



# INTRODUCTION

---

Les préparations de chimiothérapies sont des préparations sensibles compte tenu de leur potentielle toxicité et de leur stérilité. Ces préparations sont classées à risque élevé selon l'annexe III des BPP (1) et figurent également sur la liste des « Never Events » de l'ANSM (2), c'est plus précisément le risque de surdosage associé à ces thérapeutiques qui est souligné.

La centralisation des préparations de chimiothérapies apporte depuis plusieurs années une sécurisation des pratiques via des installations et des organisations adaptées (3), à commencer par la production en zone à atmosphère contrôlée (ZAC). Ce type d'organisation présente également un intérêt économique démontré, ainsi qu'une amélioration de la qualité (3). Au même titre que pour les autres préparations effectuées sous sa responsabilité, le pharmacien est garant de la qualité des préparations dispensées. A ce titre, les possibilités de contrôles des préparations d'anticancéreux injectables sont multiples. Ces contrôles peuvent être réalisés au cours de la préparation, in process, ou sur le produit fini, post-process.

L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux des méthodes de contrôles existantes et de définir celle(s) qui semble(nt) la (les) plus adaptée(s) au Centre Hospitalier de Lens (CHL) afin d'optimiser et de sécuriser le circuit.

Pour ce faire, après avoir défini le contexte et présenter le cadre réglementaire actuel, une revue de la littérature sera réalisée. Pour compléter cette approche par un retour d'expérience des utilisateurs, une enquête leur sera partagée. Les fournisseurs des différentes méthodes de contrôles seront également contactés afin de connaître les caractéristiques techniques et économiques de ces méthodes.



# **PARTIE 1 : GENERALITES ET CADRE REGLEMENTAIRE**

---

## **I. CONTEXTE**

### **1) Évolution du cancer en France**

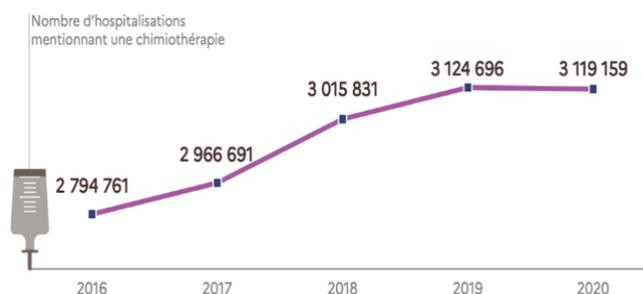
En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer est estimé à 433136 en France métropolitaine, dont la majorité chez l'homme (57%). Les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate chez l'homme (estimation de 2018) et le cancer du sein chez la femme. Ainsi, entre 1990 et 2018, le nombre de cas de cancer a augmenté de 98% et 104% respectivement chez l'homme et chez la femme. Cette variation de l'incidence s'explique en majeure partie par l'augmentation et le vieillissement de la population (4).

Concernant le nombre de décès par cancer, il est estimé en 2018 à 157400 en France métropolitaine, dont 57% chez l'homme. On retrouve comme principaux responsables le cancer du poumon chez l'homme ; le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer colorectal chez la femme. Entre 1990 et 2018, on a pu constater une augmentation du nombre de décès de 6% chez l'homme et de 26% chez la femme. L'augmentation et le vieillissement de la population sont là encore responsables de cette augmentation, alors que la part attribuable au risque de décéder d'un cancer serait en réalité en baisse (5,6).

Ces estimations regroupent l'ensemble des cancers invasifs, hémopathies malignes comprises, à l'exclusion des cancers de la peau autres que les mélanomes (6).

Le traitement des cancers a lui aussi évolué, favorisé par les progrès médicaux. Près de 363000 personnes en France en 2021 ont été traités par chimiothérapie (4). En parallèle, il y a eu plus de 3,1 millions d'hospitalisations mentionnant une chimiothérapie en établissement médecine chirurgie obstétrique (MCO) en 2020,

chiffre en globale augmentation depuis 2016 pour atteindre un palier entre 2019 et 2020 (figure 1).

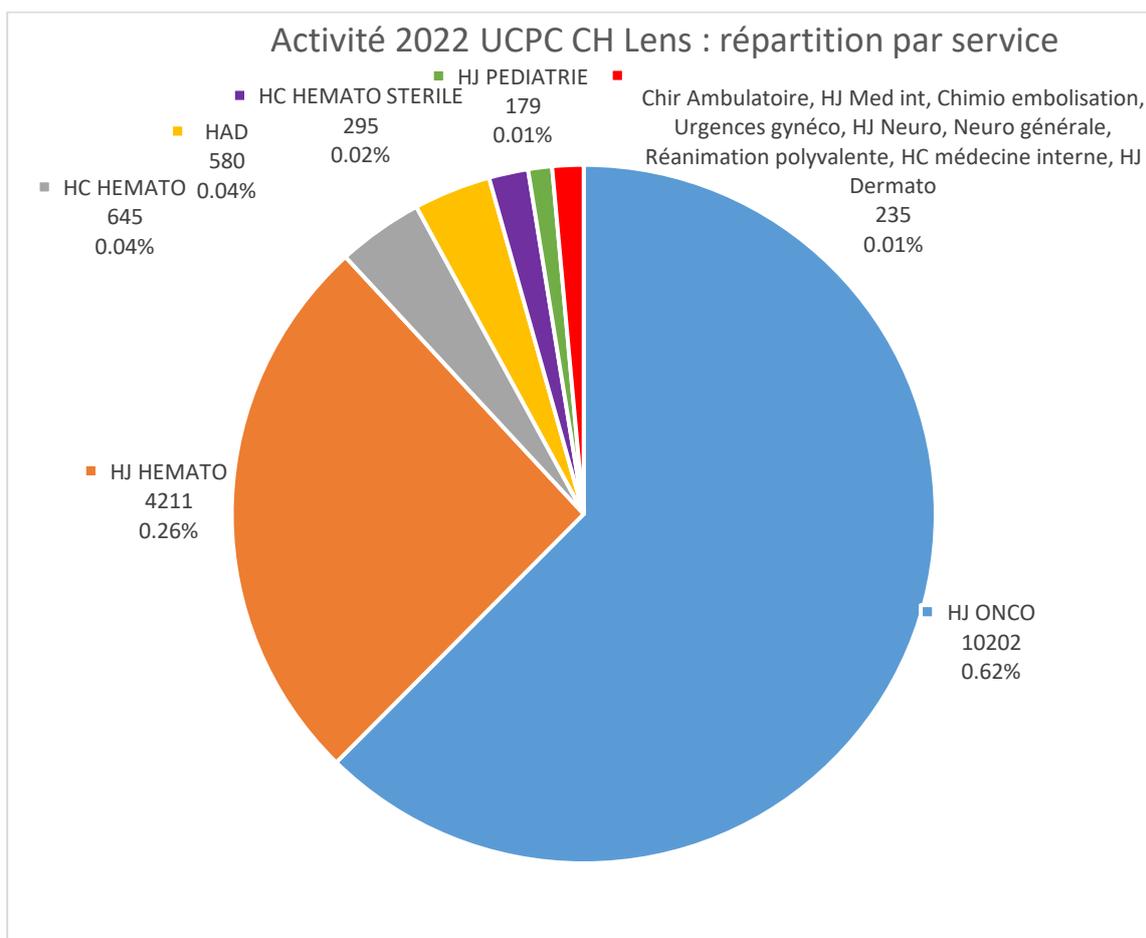


**Figure 1 : L'activité en cancérologie pour la chimiothérapie d'après l'INCa (7).**

En résumé, on observe une augmentation constante de l'incidence du cancer, favorisée par l'augmentation et le vieillissement de la population mais également par le développement des techniques de diagnostic. On remarque également une diminution de la mortalité, s'expliquant par les progrès de la médecine et les découvertes thérapeutiques. Ceci entraîne naturellement une augmentation des hospitalisations et des traitements, et par conséquent une augmentation de la production de chimiothérapies.

## 2) Circuit du CHL

Au Centre Hospitalier de Lens (CHL), les patients sont pris en charge pour différents types de pathologies nécessitant des préparations de chimiothérapies. Ainsi des préparations sont réalisées pour les services d'oncologie, d'hématologie, d'hospitalisation à domicile (HAD), de pédiatrie, de chirurgie ambulatoire, de médecine interne ou encore d'urgences gynécologiques (figure 2).



**Figure 2 : Répartition de l'activité de l'UCPC du CHL en 2022 par service**

L'unité centralisée de préparation des chimiothérapies (UCPC) se situe à proximité des services d'hôpital de jour (HDJ) oncologie et hématologie, les principaux services demandeurs de chimiothérapies.

Le personnel nécessaire au fonctionnement de l'UCPC est constitué d'1,8 équivalent temps-plein (ETP) pharmacien responsable de la production, 3,9 ETP préparateur en pharmacie hospitalière (PPH) dont 1,3 responsable du flux et 1,3 ETP opérateur dont les tâches principales sont la réception et le stockage du matériel ainsi que la livraison des préparations. L'UCPC est constituée d'une ZAC de classe C en surpression, où sont installés 2 isolateurs double-poste de classe A en dépression (un isolateur JCE® dédié à la préparation des cytotoxiques et un isolateur Eurobio® dédié aux préparations d'anticorps). La ZAC est conçue afin de maintenir une cascade pression avec un double-sas pour l'entrée et la sortie du personnel, un sas décontaminant de transfert du matériel, un guichet transmurale de transfert des préparations donnant sur le bureau de validation et libération du pharmacien.

Les plannings des chimiothérapies des services d'HDJ sont disponibles la veille, ce qui permet de prévoir les médicaments ne se conservant pas à température ambiante nécessaires aux préparations puisque le flux de préparations n'est pas organisé au plateau mais en stockage dans l'isolateur. Les prescriptions médicales sont réalisées via le logiciel d'aide à la prescription CHIMIO®, puis validée pharmaceutiquement. Deux cas de figure se présente alors :

- Si c'est un premier jour d'une cure d'hématologie (HDJ ou hospitalisation), la préparation est réalisée dès prescription car celle-ci se fait après accueil et examen du patient.
- Pour les autres services ou les suites de cure en hématologie, la préparation est conditionnée par l'appel d'un membre du service (IDE/Médecin).

Le pharmacien édite les fiches de fabrication et les transmet au PPH qui sera responsable du flux (« 3<sup>ème</sup> main »). Celui-ci les répartira aux PPH sur les différents postes en fonction du type de molécule à préparer. Une fois la préparation terminée, il la transfère au pharmacien après l'avoir étiquetée et emballée. Le pharmacien effectue le contrôle libératoire de la préparation, la suremballe, puis la donne au coursier afin qu'il puisse la livrer dans le service concerné.

En 2022 l'activité de l'UCPC du CHL représente 16347 préparations, elle était répartie de la sorte :

- 80% de préparations de poches avec autorisation de mise sur le marché (AMM)
- 18% de préparations de seringues avec AMM
- 2% de préparations de médicaments expérimentaux.

Sur les 5 dernières années, l'activité de l'UCPC a augmenté de 36%. Une légère baisse d'activité a été observée en 2021 s'expliquant en partie par le faible nombre de nouvelles inclusions au début de la pandémie de Covid-19, ainsi que le sous-effectif médical à cette période. Au 30 juin 2023, 9369 préparations ont été réalisées, la projection de l'activité de 2023 est donc de 18738 préparations.



**Figure 3 : Évolution de l'activité annuelle de l'UCPC du CH Lens, 2018-2023\***

Actuellement, une seule méthode de contrôle est utilisée à l'UCPC : le double contrôle visuel, il est appliqué à l'intégralité de la production. C'est le rôle du PPH responsable du flux, il vérifie le flacon (DCI et dosage), le volume prélevé, le solvant (nature et volume), le dispositif (nature du conditionnement final et type de tubulure) et trace son contrôle sur la fiche de fabrication. Le pharmacien ou interne responsable de production devra ensuite enregistrer informatiquement le double contrôle visuel sur le logiciel de prescription à la fin de son contrôle libératoire.

### 3) Enjeux du contrôle des préparations de chimiothérapies

L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, définit l'erreur médicamenteuse comme « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. » (8). D'après l'analyse rétrospective des erreurs médicamenteuses fatales de Phillips et al. (9), les chimiothérapies sont la 2<sup>e</sup> catégorie de médicaments les plus impliqués derrière les médicaments agissant sur le système nerveux central. Ces erreurs peuvent apparaître tout au long du circuit du médicament, mais en se focalisant sur le processus de fabrication des chimiothérapies, il est possible de déterminer les étapes les plus à risque. Selon ces analyses de risque (10,11), la préparation serait l'étape la plus à risque en termes de répartition mais également en termes de criticité.

Au CHL, les non-conformités recensées par l'UCPC entre 2008 et 2023 ont été analysées. Sur les 1449 non-conformités, 192 concernaient l'étape de préparation (soit 13%). La majorité de ces non-conformités concernaient le solvant de dilution ou reconstitution (30%) et l'étiquetage (29%). Sur notre analyse de risque du circuit des chimiothérapies au CHL, 30% des items dont la criticité pondérée est supérieure à 15 concernent la préparation.

Avec l'augmentation de l'activité, les divers projets de développement de l'activité de l'UCPC ainsi qu'un turn-over important des PPH, une optimisation de la sécurisation des pratiques et une maîtrise parfaite de chaque étape du circuit sont nécessaires. En effet, compte tenu de la toxicité potentielle des chimiothérapies et du risque lié à la préparation, le double contrôle visuel présente des limites en termes de sécurisation et maîtrise des pratiques. Une réflexion doit être menée sur la mise en place d'une alternative à cette méthode de contrôle. Ceci permettrait également de pouvoir redistribuer le temps PPH dédié à ce contrôle à d'autres tâches, en lien avec un souhait de changement d'organisation (travail au plateau), et ce à effectif constant.

## II. REGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS

Plusieurs référentiels opposables et recommandations de sociétés savantes concernant le contrôle des chimiothérapies existent, en voici un récapitulatif.

### 1) Code de la santé publique

L'article L5126-1 modifié par LOI n°2022-1616 du 23 décembre 2022 - art. 33 (12) définit ainsi les missions des PUI : « D'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la **préparation, le contrôle**, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, des dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires définis à l'article L. 5121-1-1, et **d'en assurer la qualité** ».

Dans l'article R 5126-8 modifié par Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 - art. 1 (13), il est question de moyens mis en place par la PUI pour assurer ses missions : « La pharmacie à usage intérieur dispose de locaux, de moyens en personnel, **de moyens en équipement** et d'un système d'information lui **permettant d'assurer les missions prévues aux articles L. 5126-1, L. 5126-5 à L. 5126-8 et L. 5126-10** ainsi que les activités prévues à l'article R. 5126-9 qu'elle est autorisée à assurer en application des dispositions du présent chapitre. »

Dans l'article L5121-5 Modifié par Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016 - art. 2 (14), le référentiel opposable est défini : « **La préparation**, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être **réalisées en conformité avec des bonnes pratiques** dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »

Ainsi, le CSP définit les missions de la PUI dont la préparation et son contrôle, et stipule que les moyens nécessaires doivent être mis en place afin d'assurer ces missions en conformité avec les BPP.

## 2) Bonnes pratiques de préparation

Référentiel opposable destiné aux pharmaciens d'officine et hospitalier, il a été mis à jour et publié par l'ANSM en 2022 ; il est entré en vigueur le 20/09/2023 (1).

Dans le préambule, la responsabilité du pharmacien est définie : « En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation ».

Plusieurs paragraphes sont intéressants dans le chapitre 6 intitulé « Contrôle de la qualité pharmaceutique » :

- Paragraphe 6.2 « L'ensemble garantit que les **contrôles nécessaires** et appropriés ont été bien effectués et que [...] les **préparations ne sont libérés qu'une fois que leur qualité a été jugée satisfaisante.** »
- Paragraphe 6.2 « Dans le cadre de la réalisation des préparations pharmaceutiques, **le contrôle permet de garantir que les analyses et**

**opérations nécessaires et appropriées ont été effectuées en vue d'évaluer leur qualité pharmaceutique. »**

- Paragraphe 6.3 « Les différents contrôles entrant dans le cycle de vie des préparations sont :
  - contrôle à réception (MPUP, articles de conditionnement, préparations sous-traitées, etc....) ;
  - le **contrôle en cours de préparation, si nécessaire (enregistrement, autocontrôles)** ;
  - le **contrôle des préparations pharmaceutiques terminées** ; »
- Paragraphe 6.14 « L'activité de contrôle est organisée de façon à permettre un **contrôle indépendant de l'activité de préparation**. Afin de garantir l'efficacité et la fiabilité des contrôles, **des moyens suffisants et appropriés sont mis en œuvre.** »
- Paragraphe 6.57 « **Les contrôles comprennent** :
  - les paramètres critiques du procédé de préparation nécessitant éventuellement des contrôles intermédiaires ;
  - les aspects pharmacotechniques ;
  - les aspects physico-chimiques ;
  - les aspects microbiologiques, le cas échéant ;
  - les systèmes d'enregistrement (chromatogrammes, vidéo...) ;
  - la conformité de l'étiquetage ;
  - l'adéquation entre la prescription et l'étiquetage de la préparation terminée. »
- Paragraphe 6.60 « pour toutes les formes pharmaceutiques :
  - des contrôles sur la quantité et qualité de **MPUP** mises en œuvre, les **caractères organoleptiques de la préparation**, le rendement... ;
  - un contrôle de **l'étiquetage.** »
- Paragraphe 6.69 « La **décision** de libération de la préparation et son enregistrement sont réalisés par un **pharmacien**. C'est cette libération qui est appelée libération pharmaceutique de la préparation. »
- Paragraphe 6.71 « L'étendue et la pertinence des contrôles sont fonction des **caractéristiques de la préparation** et de son utilisation. »

Ce chapitre ne définit pas quel contrôle choisir ou comment le réaliser, mais en liste des exigences. Un contrôle doit être réalisé, afin de garantir la qualité de la préparation.

Il est réalisé au minimum sur la préparation terminée et si nécessaire en cours de préparation. Il est indépendant de l'activité de préparation. Le pharmacien responsable prend la décision de libérer la préparation en fonction de ces contrôles, ils doivent donc être mis en place en conséquence, et doivent être adaptés à la préparation.

Dans la ligne directrice 1 « Préparations de médicaments stériles », le paragraphe 99 autorise l'équipement nécessaire au contrôle dans la ZAC : « **L'équipement métrologique, audiovisuel et informatique nécessaire à la vérification en cours de préparation (balance, caméra, moniteur, pédale...) est autorisé dans la ZAC sous certaines conditions.** Les appareils audiovisuels et informatiques permettant l'utilisation « mains libres », sont constitués de matériaux limitant l'émission de particules et présentant une surface lisse, non poreuse, nettoyable et résistante aux produits de nettoyage voire de stérilisation de contact. »

La ligne directrice 2 « Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement » ne vient pas compléter les exigences de contrôles. Aucune autre précision n'est apportée et le chapitre 6 reste la seule exigence concernant la stratégie de libération et contrôle.

### 3) Recommandations de la SFPO

En juillet 2019, la SFPO a publié la 2<sup>nd</sup>e version de ses recommandations (15). Elles s'appliquent aux activités de préparation de médicaments anticancéreux injectables ou apparentés, reconstitutions aseptiques et mises en forme par transfert stérile ainsi qu'aux activités de pharmacie clinique oncologique. Voici celles qui concernent le contrôle des préparations :

- « RECOMMANDATION N°17 : Un contrôle doit être réalisé, tracé et enregistré pour chaque préparation, **a minima un double contrôle visuel**. Compte tenu des évolutions technologiques, il est souhaitable de tendre à substituer cette technique par de **nouvelles méthodes** (analytiques et/ou gravimétriques et/ou numériques). »
- « RECOMMANDATION N°18 : Le contrôle visuel doit comporter une vérification de l'ensemble des éléments suivants : **DCI, concentration, volume prélevé, nature et volume du solvant de reconstitution, nature et volume du solvant de dilution, contenant, tubulure, emballage, étiquetage et péremption, identification patient, le tout doit être conforme à la prescription et fiche de fabrication.** »
- « RECOMMANDATION N°19 : Il est indispensable que les systèmes de contrôle (méthode et traçabilité) garantissent la conformité des préparations sur le **plan qualitatif et quantitatif**. Ces contrôles devront être libératoires sous responsabilité pharmaceutique. »
- « RECOMMANDATION N°20 : En cas de contrôles analytiques, l'écart limite acceptable doit tendre vers **plus ou moins 10 %** de la quantité théorique. Des alertes doivent être mises en place pour garantir les dérives de méthodes analytiques. »

Ainsi, pour la SFPO le double contrôle visuel est le minimum requis, il pourrait même être insuffisant en considérant l'arsenal technologique disponible. Quoi qu'il en soit, la SFPO recommande de contrôler les éléments listés (médicament, solvants, dispositifs médicaux, emballage, étiquetage), qui doivent être conforme à la prescription. Ce contrôle doit être qualitatif et quantitatif. Enfin, une recommandation quant au seuil limite d'acceptation a été rédigée : la quantité mesurée doit être à plus ou moins 10% de la quantité théorique.

#### 4) Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur

La section H de l'Ordre national des pharmaciens a publié en mars 2022 la 5<sup>ème</sup> version du référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur, document de référence reprenant les dispositions législatives et réglementaires, servant également de support d'évaluation des demandes d'autorisations de créations, de transfert, de modification ou de suppression de PUI (16). Dans la partie 4.2 « Organisations – Activités », les éléments suivants sont évalués :

- « Contrôle en cours et en fin de production »
- « Contrôle et libération des préparations terminées par le pharmacien »
- « Mesures prises pour éviter toute erreur de préparation et contamination croisée et/ou microbienne, notamment la réalisation éventuelle des préparations par campagne »

Dans la partie 4.5 « équipements », un item est intéressant :

- « Équipements et matériels fonctionnels et adaptés à l'activité de contrôle des matières premières et des préparations terminées (description, fiches techniques). »

Les PUI sont donc évaluées sur leur capacité à contrôler les préparations et sur les moyens mis en place en conséquence. Une fois de plus, aucune méthode de contrôle n'est présentée comme un gold-standard ou une obligation réglementaire.

#### 5) Essais Cliniques

Concernant les essais cliniques, la réglementation reste en adéquation avec ce qui a été dit précédemment, sans apporter d'autres obligations ou préconisation. Les PUI sont autorisées à réaliser des préparations d'essais cliniques comme le spécifie l'article L 5126-7 modifié par Ordonnance n°2022-1086 du 29 juillet 2022 - art. 8 (17) : « Les pharmacies à usage intérieur sont autorisées à réaliser les préparations rendues nécessaires par ces recherches impliquant la personne humaine. ». Dès l'instant que ces préparations sont réalisées, le pharmacien doit en assurer la qualité, comme pour

toutes préparations : « D'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, des dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 stériles et des **médicaments expérimentaux** ou auxiliaires définis à l'article L. 5121-1-1, et **d'en assurer la qualité** » (12)

Compte-tenu des réglementations et recommandations présentées ci-dessus, il en ressort qu'aucune méthode de contrôle n'est imposée ou considérée comme la méthode de référence. La méthode de contrôle est laissée à la discrétion du responsable d'unité.

## **PARTIE 2 : DESCRIPTION DES METHODES DE CONTROLE**

---

### **I. METHODOLOGIE**

L'objectif de cette partie est de dresser un état des lieux des méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapies. Pour ce faire, une revue de la littérature des 10 dernières années a été réalisée à partir de 3 bases de données : PubMed, les archives du GERPAC (Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlé) et celles de la SFPO.

Sur Pubmed, l'équation de recherche comprenait 4 concepts : Préparation médicamenteuse – Chimiothérapie – Méthode – Contrôle (cf Annexe 1). En juin 2023, une recherche via Titre/Résumé a recensé 301 publications depuis 2013. Après lecture des titres, 22 ont été sélectionnées. Enfin, la lecture des résumés et celle des publications complètes ont permis d'en retenir respectivement 16 puis 14.

Sur le Gerpac les publications des congrès ont été analysées depuis 2013. Ainsi, 65 publications ont été sélectionnées après lecture des titres, pour en retenir 40 après lecture des résumés et posters.

Les publications des journées nationales de la SFPO ont été étudiées à partir de 2015, celles de 2013 et 2019 étant indisponibles. Un filtre « pharmacotechnie » a été appliqué dès lors qu'il était disponible. Suite à la lecture des titres 16 publications ont été sélectionnées, pour n'en garder que 12 après lecture des résumés et posters.

L'ensemble des publications ont été regroupés dans un tableur Excel®, permettant de vérifier l'absence de doublon et les trier : au total 65 publications ont été utilisées après élimination du seul doublon.

## II. CONTROLES IN-PROCESS

### 1) Double contrôle visuel (DCV)

Il s'agit de l'une des méthodes de contrôles les plus utilisés (18), applicable à toutes les préparations. Il consiste en la validation de la conformité et de l'adéquation de chaque étape de la préparation par rapport à la fiche de fabrication (19). Comme exigés par les BPP il doit être réalisé par un personnel indépendant de l'activité de préparation. Le principe actif (PA), la nature des solvants de reconstitution et de dilution sont contrôlés ainsi que leur numéro de lot et date de péremption. Le contrôle porte également sur les volumes prélevés et injectés, leur nature, les dispositifs médicaux (DM) utilisés, l'étiquetage et le conditionnement.

Cette méthode est facile à mettre en œuvre car ne nécessite pas d'équipement, et est très adaptable. Elle est efficace dans l'identification des flacons (20) et permet une traçabilité de chaque étape, peu importe le support.

Reposant uniquement sur des moyens humains, elle nécessite une bonne organisation en termes de personnel (21). Sa précision est limitée, et très sensibles aux facteurs humains comme les interruptions de tâches, le manque d'attention et les habitudes de pratique (22).

### 2) Contrôle vidéonumérique : Exemple de la DrugCam®

Cette méthode de contrôle associe un système vidéo intelligent qui permet le contrôle automatique des différentes étapes de la préparation en temps réel à un enregistrement vidéo complet de la préparation. Pour ce faire, des caméras et un écran sont positionnés à l'extérieur de la zone de travail. Ainsi, via le module Assist, un contrôle qualitatif du matériel et un contrôle quantitatif des volumes sont réalisés tout au long de la préparation, alertant l'opérateur en cas d'erreur. Le module Control permet de visionner en partie ou en totalité la préparation a posteriori (23).

Le contrôle vidéonumérique a un intérêt majeur sur la sécurisation du processus de préparation comme le prouve l'analyse de risque de Laurent et al. (24). De plus, il

démontre une supériorité vis-à-vis du DCV (22) (25), tout en nécessitant moins de personnel (21). Il peut être utilisé sur l'intégralité de la production, impliquant les diffuseurs et seringues (26) et semble également être efficace sur les petits volumes avec des écarts ne dépassant pas 5% (intervalle communément toléré) (27). Concernant la reconnaissance des flacons, les sensibilités retrouvées dans la littérature vont de 94% à 100%, les spécificités de 98 à 100% et les précisions de 96 à 100%. De même la sensibilité, la spécificité et la précision de la reconnaissance des volumes sont satisfaisantes avec respectivement 86%, 96% et 91% (23,28). Quant aux délais impliqués par cette méthode, ils ne semblent pas excessifs (jusqu'à 1 minute) (28–30), il serait même possible de raccourcir la durée des préparations dont la reconstitution des PA nécessite un délai de dissolution important en réorganisant la production via la module Control (31). Enfin le contrôle vidéo-numérique serait également un excellent outil d'évaluation des pratiques et de formation, s'inscrivant ainsi parfaitement dans la démarche d'amélioration continue (26,32–34).

Cependant, des divergences subsistent dans la littérature. Notamment sur les préparations de médicaments expérimentaux : l'utilisation du contrôle vidéo-numérique serait possible sans DCV visuel (35), avec maintien du DCV pour la reconnaissance des flacons (29) ou non applicable (36). L'impact de la luminosité est également discuté ; des différences significatives ont été retrouvées concernant la détection d'erreur de flacons sur différents postes de travail présentant des variations de luminosité (37), bien que ce paramètre soit jugé négligeable après réglage adapté dans une autre publication (23).

Le taux d'erreur de détection non négligeable, concernant particulièrement les seringues, ne permet pas totalement de s'affranchir d'un contrôle humain (25,36,37). En outre, de nouveaux types d'erreur sont soulignés. Il est possible de présenter des seringues remplies d'air afin de contourner l'oubli de la présentation de volume de produit (36). De la même manière un prélèvement de solvant à la place du PA ne sera pas détecté (38). Cela pose la question de l'intérêt de visionner l'intégralité de la préparation a posteriori sur le module Control (39). Pour pallier ces erreurs de lecture, la présence de Datamatrix sur les flacons semble être indiquée (37). De plus, sans ces Datamatrix, l'identification de solvant est impossible. Enfin, les anticancéreux de couleur foncées sont difficiles à identifier (19).

### 3) Contrôle gravimétrique

Le contrôle gravimétrique est basé sur l'utilisation de balance de précision pesant les produits et matériel tout au long de la chaîne de fabrication (18). Ces masses sont comparées aux masses théoriques calculées en fonction des densités des produits utilisés (19,40).

Cette méthode rapide et simple est une des plus utilisées en routine (41), elle permet la détection d'erreurs qui n'auraient pas été détectées par méthodes traditionnelles (42,43). Intrinsèquement, le contrôle gravimétrique n'est qu'un contrôle quantitatif, mais associé à un système d'identification des produits (type Datamatrix), un contrôle fiable et complet est réalisé(41,44,45). Associé à cette méthode qualitative, le contrôle de diffuseurs et d'essais cliniques est réalisable (46), et une augmentation de la production observable (47).

Toutefois, la spécificité de cette méthode est faible, et les densités des produits pas toujours communiquées (19). De plus, un risque d'imprécision des résultats dû au cumul des étapes, notamment pour les PA à reconstituer, est à noter (18,46). Tout comme celui qui est observé sur les préparations de volumes inférieurs à 3 millilitres (44,46,48), ou de volumes injectés faibles par rapport à l'intervalle de variation de la masse de solvant (49). Enfin, les balances de précision nécessitent une étape de qualification (50) ainsi que des calibrations régulières (51). Le problème de l'encombrement des isolateurs est également abordé (44), quand bien même un prototype de balance suspendue, plus ergonomique, est en cours de développement par l'institut Curie à Paris (52).

## III. CONTROLES POST-PROCESS

Dans cette partie, seuls les contrôles analytiques seront abordés. Ils allient un contrôle qualitatif à un contrôle quantitatif en limitant le facteur humain (18), mais nécessite une étape de validation de la méthode pour chaque molécule (41). Ces méthodes sont donc chronophages et plus difficiles à mettre en œuvre (18).

Elles permettent le dosage de la concentration finale et non de la dose (18), car le contrôle n'analyse qu'un échantillon de la préparation terminée. Ce qui amène la question de l'exhaustivité de ce contrôle, en effet l'échantillon est considéré représentatif de la préparation mais est soumis au facteur d'homogénéité (18,53,54). Concernant cette problématique, il semblerait que le prélèvement d'un échantillon dans un site distinct du site d'injection améliorerait sa qualité (55). Outre l'homogénéité de la préparation, l'échantillonnage pose également le problème du risque de l'exposition du personnel (54), et du prélèvement sur les seringues et diffuseurs (18,19).

### 1) Chromatographie liquide haute performance (CLHP)

Méthode analytique répandue, la CLHP est couplée à la détection ultraviolet (UV) grâce à un détecteur à barrette de diodes (DAD) (18,19). Elle est constituée d'une pompe, d'un injecteur, de solvant servant de phase mobile, d'une colonne servant de phase stationnaire et d'un détecteur UV.

Cette méthode fiable, puissante et largement utilisée a fait ses preuves, elle sert de méthode de référence pour le développement de nouvelles méthodes (18,19). La colonne permet la séparation des composés (18,19), ce qui minimise l'effet des excipients sur le résultat et permet un seul étalonnage par PA (56). De plus, cette méthode permet le contrôle des anticorps (18,19), et n'a besoin que d'une faible quantité d'échantillon pour l'analyser (250µL suffisent) (18,19,57).

Cependant son mode de fonctionnement nécessite l'utilisation de solvants (41), de consommables (19), impliquant des coûts d'utilisation élevés (53). Le personnel doit être qualifié, en effet des compétences spécifiques sont indispensables à l'utilisation de la CLHP (19,53). En regard de la durée de contrôle, (temps d'analyse de 3-4min (58), étapes de dilutions nécessaires (53) (58), cette méthode est difficilement utilisable en routine (19).

## 2) Injection en flux (FIA)

Cette méthode est similaire à la CLHP, également couplée à une détection UV via DAD (18,19). Elle diffère de la CLHP par l'absence de colonne, il n'y a donc pas de séparation des composés (18,19). Ceci permet une analyse spectrale directe et donc un gain de temps avec des temps d'analyse de 30 secondes (18,19), rendant cette méthode plus adaptée à une activité de routine. Elle présente également une bonne spécificité dans l'identification des anticorps (18,19,59). Elle ne diffère pas de la CLHP sur les autres points comme le volume d'échantillon nécessaire, la qualification du personnel, l'utilisation de solvant (18,19).

## 3) Spectroscopie Raman – Spectroscopie UV : Exemple du QC Prep®

Le QC Prep® est constitué d'un spectrophotomètre UV-Visible, d'un spectrophotomètre Raman et d'un échantillonneur automatique (18,53), et les utilisent de manière alternée selon le PA à doser (19). Le spectrophotomètre UV, reposant sur une mesure de l'absorbance à une longueur d'onde donnée, permet l'identification et la quantification des PA lorsque le spectre UV est utilisable (53) (19). La spectroscopie Raman est basée sur l'effet du même nom : elle consiste en la mesure des longueurs d'onde et intensités du signal de diffusion inélastique d'un photon provoqué par une source lumineuse (18,19). Il s'agit donc d'analyser une lumière diffusée (19) (contrairement à la spectroscopie UV qui mesure une absorption de lumière). Ainsi, le spectrophotomètre Raman identifie les composés non identifiés par UV (19,53).

Cette méthode est rapide et simple d'utilisation, ne nécessitant pas d'expertise, elle peut être utilisée en routine (19,53,56) avec des durée d'analyse de l'ordre de 2 min (19,53). La spectroscopie Raman permet en outre d'identifier les solvants utilisés dans la préparation (19,53), conditionnant la stabilité annoncée des préparations.

N'étant pas séparative, cette méthode peut être influencée par les excipients et nécessiter des étalonnages différents pour une même molécule selon le fabricant (56). Autre limite, le volume d'échantillon nécessaire à l'analyse est de minimum 1mL

(19,53,56), rendant le contrôle des préparations de faible volume impraticable sans risquer le sous-dosage. Une solution observée dans la littérature serait le sur-remplissage des préparations de 1mL(60). Ainsi le prélèvement fait après homogénéisation n'engendrerait pas de changement pour les infirmières. Cependant, cette solution ne répond pas à la problématique du prélèvement de pourcentage de dose totale trop élevé. D'autre part, un risque accru d'erreur a été décrit dans le contrôle des préparations issues de poudre à reconstituer (53), une attention particulière devra être portée sur l'étape de reconstitution.

Concernant les anticorps, la spectroscopie Raman ne serait pas la méthode idéale pour les contrôler(19,53,56,61), quand bien même leur identification serait possible (62).

Enfin, tout en restant sur le principe de l'effet Raman, d'autres méthodes ont été développées. C'est le cas de la spectroscopie vibrationnelle Raman (54,63) : non destructrice, elle permet le dosage et l'identification à travers la poche ou le diffuseur. Elle est inapplicable au seringue de 1mL (taille réduite) et sensible au pli de la poche (63). C'est également le cas de la spectroscopie Raman exalté de surface (SERS) (64), elle repose sur l'augmentation de l'intensité du signal Raman par l'intermédiaire de nanoparticules métalliques. Ainsi, le dosage d'échantillons de faible concentration de l'ordre  $\mu\text{g/ml}$  (1000 fois moins que SR classique) est réalisé avec une très bonne sensibilité et spécificité.

#### 4) Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)– Spectroscopie UV-Visible : Exemple du Multispec®

En arrêt de commercialisation, le Multispec® repose sur l'association d'un spectromètre UV-Visible à spectromètre infrarouge (IR), permettant l'élargissement du spectre de détection (18,19,58,65). Tout comme le QC Prep®, le Multispec® possède un échantillonneur automatique permettant l'analyse de plusieurs échantillons à la file (18,58). L'identification du PA repose sur une comparaison des spectres à la bibliothèque des spectres sur 3 zones de longueur d'onde (UV, visible et IR) (18,58). Un facteur de correspondance d'identification (IMF) est calculé pour chaque molécule de la bibliothèque, basé sur la correspondance des spectres dans les différentes

zones. L'échantillon est alors reconnu comme le composé ayant l'IMF le plus élevé (58). S'en suit un contrôle quantitatif, qui s'appuie sur la loi de Beer-Lambert : détermination de la concentration correspondant à l'absorbance mesurée via la droite de régression élaborée (58).

Le principal intérêt de cette méthode est l'extension du spectre de détermination à l'IR, permettant la reconnaissance d'un grand nombre de molécules (18,19,65), notamment la discrimination ifosfamide/cyclophosphamide et doxorubicine/daunorubicine (19). En théorie, elle est applicable à toute molécule absorbant dans l'UV-visible et l'IR (contrairement au trioxyde d'arsenic) (58,65), ce qui rend possible le contrôle des anticorps (18,19,58). Son temps d'analyse court (70-90sec), sa simplicité d'utilisation et sa fiabilité rendent ce contrôle utilisable en routine (18,19,58,65). De plus, il ne nécessite que peu de consommable (53).

L'importance du volume d'échantillon nécessaire est l'inconvénient majeur de cette méthode : 1,2mL sont requis (18,19,53,58). En ce sens, le contrôle des préparations de petit volume (inférieur à 100mL) est complexe sans risquer d'entraîner un sous-dosage (58). De plus, cette méthode n'étant pas séparative, elle n'est pas applicable aux mélanges de chimiothérapies et nécessite un étalonnage différent selon les excipients (18,58).

Concernant la problématique des préparations de faible volume, le sur-remplissage avant prélèvement pourrait être une solution, dans la mesure où cela n'engendre pas de perte importante de PA, ni de modification importante de la concentration finale par rapport à l'intervalle de stabilité (66).

## 5) Spectroscopie UV-Visible : Exemple du Druglog®

La spectroscopie UV Visible est la mesure de l'absorbance des échantillons, proportionnelle à la concentration à une longueur d'onde donnée selon loi Beer-Lambert (67). L'identification est réalisée via comparaison des spectres à ceux de la base de données (67-69). Le dosage quant à lui, via interpolation linéaire entre les 2 points de calibration les plus proches (67-69).

A partir d'un prélèvement de l'ordre de 1mL (68,69), l'analyse est réalisée dans la minute (69). Avec un taux de non-conformités de 1,3% (majoritairement des erreurs

d'identification) (69) et un pourcentage d'erreur relative inférieur à 12% (67,69), cette méthode s'est montrée fiable.

Cependant, c'est une méthode non séparative (69), dont le volume d'échantillonnage rend le contrôle inapplicable aux préparations de faibles volumes (68). De plus, elle ne s'applique qu'aux molécules absorbant dans l'UV-Visible (contrairement à la cisplatine, l'ifosfamide, et le cyclophosphamide) (69).

## IV. AUTRES METHODES DE CONTROLE

### 1) Dématérialisation

La dématérialisation n'est pas un contrôle à proprement parler, mais un outil de sécurisation du circuit. Il contribue à la traçabilité de la prescription à l'administration, facilite le DCV, sert d'interface entre le logiciel de prescription et le logiciel de dosage (70).

Après évolutions, il est possible d'y intégrer un contrôle qualitatif par scan Datamatrix, une photographie in process pour le contrôle des volumes, une check-list de contrôle lors de la libération pour traçabilité optimale. De plus c'est un outil peu onéreux (71)

Complémentaire au contrôle gravimétrique, c'est une bonne substitution au DCV (44).

### 2) Lunettes de réalité augmentée

Ce prototype de lunettes à réalité augmentée, développé en partenariat par le CHU de Lille, vise à fournir des informations au PPH concernant la préparation sans le perturber ou l'interrompre lors des manipulations. Ainsi, les mains libres, il a accès aux instructions des différentes étapes de manière ergonomique. Dans cette optique, l'interaction avec l'application se fait via des QR Code (72).

### 3) Automate de production

Armé de bras robotisés, l'automate est capable de préparer des chimiothérapies suivant la prescription selon l'algorithme de conception (73). Pour ce faire, il va reconnaître le matériel nécessaire à la préparation, et équipé de balances, il va contrôler sa conformité via gravimétrie(19) (73).

La production automatisée permet de répondre aux problématiques posées par l'augmentation d'activité ainsi qu'à la problématique et le manque de personnel, pouvant entraîner un retard de dispensation et pouvant générer des troubles musculosquelettiques (74,75). Les automates sont capables de préparer des poches, des seringues et des diffuseurs (76), et atteindraient une précision significativement supérieure à la préparation manuelle, tout en réduisant l'exposition de l'environnement et du personnel aux cytotoxiques, la charge de travail, et le risque d'erreurs humaines (73).

Il n'y a pas de consensus quant à l'amélioration du temps de préparation par rapport à la préparation manuelle, ni sur l'économie d'ETP réalisée (personnel malgré tout requis pour le fonctionnement du robot) (73).

## V. Récapitulatif

Un récapitulatif des caractéristiques des différentes méthodes est présenté dans le Tableau 1. Chacune d'entre elles présente des intérêts et des limites, le choix se base donc sur l'attente des unités de production en fonction de leur activité.

Contrôle	In-process			Post-process					Autres		
	DCV	Contrôle vidéo-numérique	Contrôle gravimétrique	CLHP	FIA	Spectroscopie UV-Raman	Spectroscopie FTIR-UV	Spectroscopie UV	Dématérialisation	Lunettes de réalité augmentée	Automate
Mise en place	Simple	Qualification	Qualification	Validation de la méthode					NC	NC	NC
Équipement	Aucun	Oui	Oui	Oui					Oui	Oui	Oui
Personnel dédié	Oui	Non	Non	Qualifié	Qualifié	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Qualifié
Qualitatif	Oui	Oui	Non*	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Possible	NC	Oui
Quantitatif	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	NC	Oui
Anticorps	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	NC	NC	NC	NC
EC	Oui	Oui	Non*	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Concentration finale	Non	Non	Non	Oui					NC	NC	NC
Échantillon	Non	Non	Non	250 µL	250 µL	1 mL	1,2 mL	1 mL	NC	NC	NC
Exhaustivité	Oui	Oui	Oui	Non					NC	NC	Oui
Risque personnel	Non modifié	Non modifié	Non modifié	Augmenté					Non modifié	Non modifié	Réduit
Fiabilité	Faible	Moyenne	Moyenne	Forte					NC	NC	Forte
Traçabilité	Faible	Bonne	Faible*	Faible					Bonne	Bonne	NC
Étape par étape	Oui	Oui	Oui	Non					NC	NC	NC
Durée	NC	1 min	NC	3-4 min	0,5 min	2 min	1-1,5 min	1 min	NC	NC	NC

**Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des méthodes de contrôle issus de la littérature**

\* Caractéristiques intrinsèques de la méthode, amélioration possible en l'associant à la dématérialisation ou système Datamatrix

NC : informations non communiquées dans la littérature étudiée



# **PARTIE 3 : COMPARAISON TECHNICO-ECONOMIQUE**

---

Le but de cette partie est de compléter l'approche bibliographique par une étude pratique.

Pour ce faire, une enquête a été menée auprès des centres hospitaliers possédant une unité de production de chimiothérapies. En parallèle, un questionnaire a été rédigé à destination des fournisseurs. A partir de ces résultats, une étude économique a été réalisée.

## **I. MATERIEL ET METHODES**

### **1) Enquête à destination des unités de production utilisatrices**

L'enquête à destination des centres utilisateurs intitulée « Évaluation des méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapies en centre hospitalier » a été créée à l'aide de l'outil LimeSurvey® sur la plateforme Enquêtes de l'université de Lille. Elle est constituée de 3 parties (cf Annexe 2) :

- Structure : nom du centre, personnel nécessaire à l'activité de l'unité, équipements
- Activité : logiciel de prescription utilisé, activité par type de molécules
- Contrôle(s) : cette partie contenait les questions conditionnelles. Selon le type de contrôle sélectionné, d'autres questions apparaissaient (traçabilité, durée moyenne du contrôle par préparation, pourcentage de contrôle par type de molécule, type de préparations contrôlées, besoin en consommables, personnel nécessaire au contrôle, formation initiale, formation des nouveaux

arrivants, mise à jour, intérêts et limites, degré de satisfaction sur une échelle de 1 à 5)

Selon les réponses données à la 3<sup>e</sup> partie, le nombre de questions va de 7 à 74. Lancé le 19/07/2023, l'enquête a été diffusée par la SFPO via l'outil Mailjet® et clôturée le 30/07/2023. Les résultats ont été exportés et analysés sur un tableur Excel®.

## 2) Questionnaire fournisseurs

Compte tenu des contraintes techniques et des limitations en termes de personnel, la CLHP et la FIA ont été exclues en vue d'une installation au CHL. De même, les automates de production ne sont pas une solution envisageable eu égard à l'emplacement disponible dans les locaux de l'UCPC.

Le questionnaire à destination des fournisseurs a été rédigé sur un tableur Excel®. Il est constitué de 4 parties (cf Annexe 3) :

- Technique : destructivité du contrôle, sensibilité, spécificité, durée moyenne du contrôle par préparation, traçabilité de la préparation, traçabilité du contrôle, entretien spécifique, impact sur l'environnement de la ZAC
- Installation : coût d'achat, référencement, coût d'installation, coût de transfert de site, coût de l'interface avec Chimio®, coût de formation aux nouvelles versions, qualification, fréquence de requalification
- Utilisation : formation prévue, nombre de personne prévue pour la formation initiale, coûts des consommables, captivité des consommables
- Maintenance : coût de maintenance préventive, coût de maintenance curative, délai d'intervention, hotline

Les questionnaires ont été envoyés aux fournisseurs par mail qui les ont retournés de la même manière après les avoir complétés. Les fournisseurs contactés sont Eurekam® pour la Drugcam®, LDI® pour le Cytocontrol®, Icones Services® pour le QCRx® et Pharmacolog® pour le Druglog®. Concernant le DCV, l'UCPC a été considéré fournisseur.

### 3) Étude économique

Pour l'étude économique, le calcul a été réalisé pour une durée d'exploitation de 7 ans, durée d'amortissement utilisée institutionnellement. De même, une augmentation annuelle d'activité de 5% est jugée cohérente avec les services. L'UCPC étant limitée en termes de ressources pharmaciens, il a été décidé d'utiliser le statut PPH pour simuler les coûts en personnel. Les coûts d'achat, de maintenance, de consommables et d'interface sont issus des questionnaires fournisseurs. Les temps de contrôle moyen par préparation sont issus des réponses des CH utilisateurs, excepté celui du DCV. Celui de l'UCPC est disponible, ce qui permet d'être au plus près de la réalité dans l'estimation des coûts. Ainsi, sur 3 demi-journées, les durées de DCV ont été mesurées à partir du moment où le contrôle était demandé par le manipulateur, jusqu'à qu'il soit tracé. La somme des durées de contrôle rapporté au nombre de préparations réalisées durant les 3 demi-journées a permis de déterminer un temps de contrôle moyen par préparation.

Le calcul a été réalisé pour le DCV, le contrôle vidéonumérique Drugcam®, le contrôle gravimétrique Cytocontrol®, les contrôles analytiques QCPrep® et Druglog®. Pour les contrôles analytiques, l'estimation a été réalisée pour 1 équipement. Alors que pour les contrôles vidéonumérique et gravimétrique, la simulation a pris en compte 4 postes équipés.

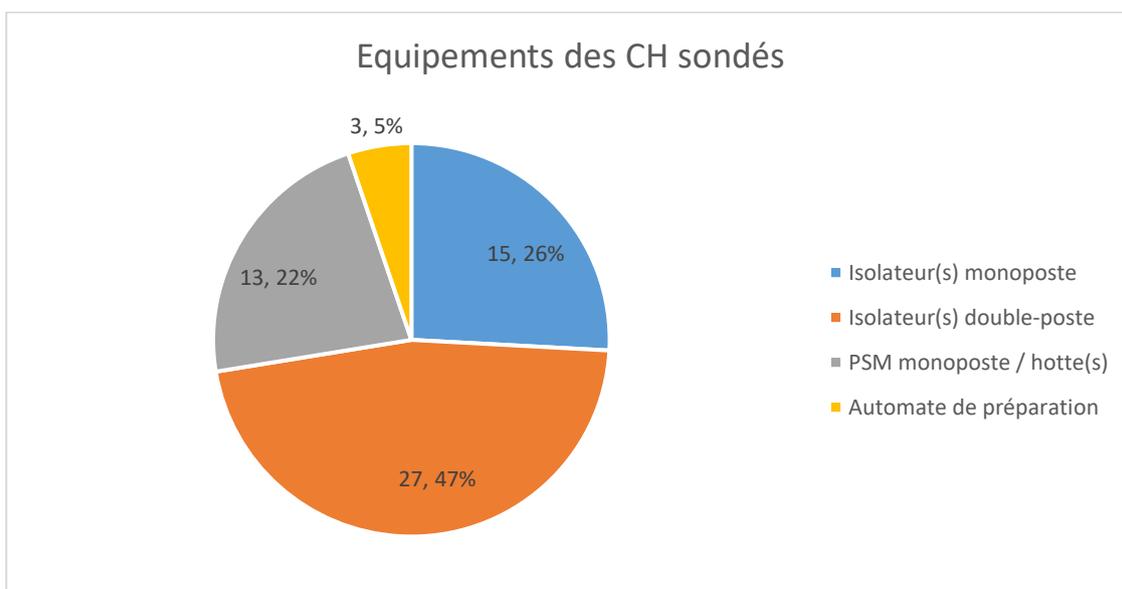
Ainsi, le coût total correspond à la somme du coût d'achat, des coûts de maintenance pour 7 ans, du coût d'interface, du coût des consommables pour 7 ans et des coûts de personnel pour 7 ans.

## II. RESULTATS

### 1) Enquête à destination des unités de production utilisatrices

Au total 98 centres hospitaliers ont participé à l'enquête, mais seulement 38 l'ont complétée dans son intégralité. Les 60 centres hospitaliers qui ont répondu de manière

incomplète ont été exclus de l'analyse. Un centre a participé 2 fois à l'enquête parmi les 38 l'ayant entièrement complétée, 37 participations ont donc été prises en compte. Ainsi, 89% des participants sont des CH de France métropolitaine. Les 4 autres participants sont des CH de Guyane, Polynésie française, Monaco et Belgique. Le personnel nécessaire à l'activité de l'unité de production est constitué en moyenne de 2,8 ETP pharmacien/interne et de 5,8 ETP PPH. Dans 18 CH, des coursiers font également partie du personnel nécessaire, et pour 13 CH des externes sont également inclus. Près de la moitié de unités de production des CH sondés sont équipées d'isolateurs double-poste : 2 en moyenne, 1 au minimum et 8 au maximum. Des isolateurs monopostes font partie de l'équipement de 15 CH (2 en moyenne, 1 au minimum, 6 au maximum). Concernant les postes de sécurité microbiologique ou les hottes, 13 CH en sont équipés (2,2 en moyenne, 1 au minimum et 8 au maximum). Pour finir, 3 CH possèdent un automate de production.



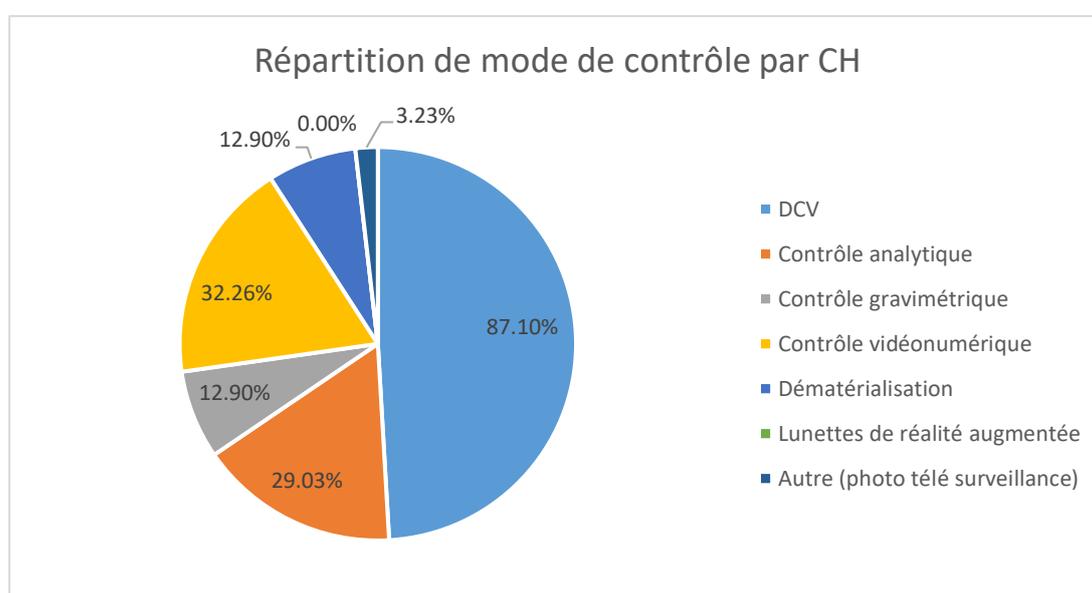
**Figure 4 : Type d'équipements disponibles dans les unités de production des CH sondés**

Le logiciel d'aide à la prescription est Chimio® pour plus de 75% des CH, Asclepios® arrive en 2<sup>e</sup> position (4 CH), suivi de BPC® (2 CH). Enfin Premio®, Cristal-Link® et Phedra® sont utilisés dans 1 CH chacun. La totalité des CH produisent des cytotoxiques, près de 95% produisent des anticorps, et des préparations pour EC sont réalisées dans un peu plus de 65% d'entre eux. La répartition de l'activité n'étant pas

toujours disponible, une moyenne du nombre de préparations annuel par type de molécule a été calculée à partir des données des CH l'ayant communiquée :

- 17604 préparations de cytotoxiques par an (minimum : 4019, maximum : 75000)
- 7803 préparations d'anticorps par an (minimum : 200, maximum : 25000)
- 2209 préparations d'EC par an (minimum : 20, maximum : 12000)

Concernant le contrôle des préparations, 81% des CH ont déclaré en réaliser, le DCV et le contrôle vidéonumérique étant les plus utilisés.



**Figure 5 : Méthodes de contrôle utilisées par les unités de production des CH sondés**

Le DCV, utilisé dans 27 CH, est tracé sur le logiciel d'aide à la prescription dans moins de 20% d'entre eux. Le temps de contrôle par préparation est estimé à 1,75 minutes en moyenne. Il est utilisé pour contrôler les cytotoxiques dans tous les CH qui l'appliquent, avec une moyenne de 88% de préparations de cytotoxiques contrôlées. 26 de ces CH l'utilisent pour les préparations d'anticorps, pour 82,5% de leur production en moyenne. Enfin 15 CH l'utilisent pour les préparations d'EC, ainsi ils en contrôlent la totalité de leur production. De même, 26 CH utilisent le DCV pour contrôler en moyenne 96,3% de leurs préparations en poches et en seringues et 21 CH pour 77,8% de leurs préparations en diffuseurs en moyenne. Aucun centre n'a déclaré que cette méthode nécessitait de consommables. Concernant le personnel

nécessaire, il est réalisé par un PPH dans 25 CH. La rapidité de cette méthode de contrôle, sa facilité de mise en place et l'application à la totalité des préparations sont les intérêts les plus cités. Quant aux limites, ce sont le manque de fiabilité, le facteur humain (déconcentration, interruption de tâche, répétitivité...) et le besoin en personnel. Finalement, la satisfaction moyenne est de 3,44 sur 5.

La deuxième méthode de contrôle la plus citée est le contrôle vidéonumérique, utilisé dans 10 CH, dont 90% déclare une traçabilité sur le logiciel d'aide à la prescription. La durée de contrôle par préparation est estimée à 1,88 minutes en moyenne. Tous les centres l'utilisent pour contrôler leurs préparations de cytotoxiques et d'anticorps, et l'appliquent sur respectivement 93% et 98% de leur production en moyenne. Concernant les préparations d'EC, 8 CH les contrôlent par contrôle vidéonumérique pour la totalité de leur production. Quant aux types de préparations, le contrôle vidéonumérique est utilisé sur les poches et les seringues dans tous les centres, et les diffuseurs dans 8 d'entre eux. Pour ce qui est des consommables, aucun centre n'en a besoin pour cette méthode. Le personnel le plus cité est le pharmacien/interne, pour 7 centres. Des PPH sont jugés nécessaires pour 5 centres. Parmi eux, 3 centres ont cité à la fois le pharmacien/interne et le PPH. Un seul centre juge qu'aucun personnel n'est nécessaire au contrôle, le manipulateur étant autonome. Les intérêts qui reviennent le plus sont la traçabilité, la rapidité et l'exhaustivité du contrôle. La difficulté de contrôle des produits colorés, les contournements possibles (volume d'air) sont les limites les plus citées. Le score de satisfaction moyen est de 4,3.

Vient ensuite le contrôle analytique, cité par 9 centres : QCRx/QCPrep 6 fois, HPLC 1 fois, DrugLog 1 fois. La traçabilité sur le logiciel de prescription est observée dans 22,2% de ces centres. Le temps de contrôle par préparation est estimé à 3,11 minutes en moyenne. La totalité des centres utilisant le contrôle analytique l'utilise pour contrôler leurs préparations de cytotoxiques, sur 71% de leur production en moyenne. Concernant leurs préparations d'anticorps, 6 centres déclarent utiliser un contrôle analytique pour les contrôler, à hauteur de 65% en moyenne. Quant aux préparations d'EC, aucun centre ne semble les contrôler par une méthode analytique. La totalité des CH utilisant le contrôle analytique l'applique sur leurs préparations en poche, 22,2% sur leurs préparations en seringues, mais aucun sur leurs préparations en diffuseur. Tous les centres déclarent que leur méthode nécessite des consommables, captifs dans 55,6% d'entre eux. Pour ce qui est du personnel, 7 centres déclarent qu'il

est composé de pharmaciens/internes, pour 4 centres des PPH sont utilisés. Du personnel autre est cité par un centre, sans précision. L'avantage principal de ce type de contrôle est sa fiabilité, les inconvénients les plus cités sont les coûts, la destructivité, et le contrôle difficile des préparations d'anticorps. La moyenne du score de satisfaction est de 4,56.

Le contrôle gravimétrique est utilisé par 4 centres, dont 25% déclarent le tracer sur le logiciel d'aide à la prescription. La durée moyenne du contrôle par préparation est de 1,25 minutes. Tous les centres l'appliquent à leurs préparations de cytotoxiques, pour 51% de leur production en moyenne. 75% des centres l'utilisent pour leurs préparations d'anticorps, comptant pour 90% de leur production en moyenne. 1 seul centre déclare l'utiliser sur la totalité de ses préparations d'EC. Concernant le type de préparations, les poches sont contrôlées par gravimétrie dans 75% des centres, les seringues dans 50% des centres et les diffuseurs dans 75% des centres. La moitié des centres déclarent ne pas nécessiter de consommables, l'autre moitié a besoin de consommables non captifs. Concernant le personnel nécessaire au contrôle, dans un centre il est réalisé par un pharmacien/interne, alors que dans les 3 autres centres ce sont les manipulateurs qui s'en chargent. Les intérêts les plus observés dans les réponses sont la rapidité et le faible coût du contrôle. Les difficultés de cette méthode sont la difficulté de récupération des densités, et le contrôle des poudres à reconstituer. Le degré de satisfaction moyen est de 4.

La dématérialisation est utilisée dans 4 centres. Les principaux avantages sont la traçabilité et l'absence de papier en ZAC. La limite la plus citée est la panne, et la gestion qui en découle.

Enfin, un centre équipé d'un QCPrep utilise en complément un contrôle par télésurveillance. Ce contrôle n'est pas interfacé avec le logiciel d'aide à la prescription, et la durée moyenne de contrôle par préparation est de 3 minutes. Il est utilisé sur tout type de molécule et de préparations lorsque le contrôle analytique n'est pas valide, cela correspond à 30% de leur production globale. Aucun consommable n'est nécessaire. Le personnel est composé d'un technicien. L'intérêt est la complémentarité au contrôle analytique, tout en gardant une traçabilité par rapport au DCV. Les limites sont la faible capacité de la batterie de l'appareil photo et la mise au point. Le degré de satisfaction est de 3/5.

La dernière question, non obligatoire, concerne les ressentis et regrets quant au choix de la méthode de contrôles. Sur les 35 centres ayant répondu, 22 estiment avoir fait le bon choix, contre 12 qui choisiraient autrement aujourd'hui (1 centre estime ne pas avoir le recul nécessaire pour se positionner). Parmi les centres qui choisiraient autrement, le contrôle vidéonumérique revient 11 fois, dont 2 fois associés au contrôle analytique (le dernier centre estimant qu'aucune méthode isolée n'est adaptée).

## 2) Questionnaire fournisseurs

Les fournisseurs de DrugCam®, QCRx® et Cytocontrol® ont envoyé leur réponse dans les délais impartis. Celle du fournisseur de Druglog® n'a pas pu être obtenue car nécessitait une rencontre de démonstration incompatible avec les délais de la thèse. Afin de faciliter la lecture et la comparaison des réponses, elles ont été synthétisées dans le tableau ci-dessous :

	Date	Juin 2023	Juillet 2023	Août 2023
	Nom du fournisseur	ICONES SERVICES	EUREKAM	LDI
	Méthode de contrôle	QCRx®	Drugcam®	CYTOCONTROL®
TECHNIQUE	Contrôle destructif	Oui : échantillon de 0,2 à 1 mL	Non	Non
	Sensibilité	Aucune donnée de sensibilité et spécificité en termes statistiques communiquées		
	Spécificité	Aucune donnée de sensibilité et spécificité en termes statistiques communiquées		
	Durée de contrôle moyenne par préparation	70 sec	De l'ordre de la seconde	Nécessite un peu de temps au démarrage (environ 2 secondes par pesée) puis quasiment en temps masqué après plusieurs semaines d'utilisation
	Traçabilité de toutes les étapes <b>de la préparation</b>	Non	Oui	Oui
	Traçabilité de toutes les opérations réalisées <b>pour le contrôle</b>	Oui	Oui	Oui
	Entretien spécifique (exemple décontamination)	Solution de nettoyage sur l'injecteur	Non	Non
	Impact sur l'environnement de la ZAC	Prélèvement sécurisé, gestion des effluents	Aucun	Aucun
INSTALLATION	Coût d'achat hors consommable (unitaire)	74500 € HT	Tarif dégressif dans le BPU UniHA ; Drugcam Oncology Gen 1 (2012) = 34000 € HT Drugcam Oncology Gen 2 (2023) = 38000 € HT	Pack cytocontrol 6250€ incluant : le matériel et ses périphériques (lecteur code barre, imprimante...), le logiciel, l'installation, la formation et le paramétrage et la vérification sur site au déploiement
	Référencement UniHA	Non	Oui	Non référencé
	Coût d'installation	Inclus	Inclus	Inclus dans le prix pack

	Coût de transfert de site si nécessaire	Sur devis	Sur devis	Transfert autonome si les connectiques sont en place
	Coût de l'interface avec le logiciel de prescription Chimio® si existant	Inclus	Sous réserve de confirmation du propriétaire de l'interface : 10 000 € HT	Demande à réaliser auprès de Computer Engineering pour le déploiement du module de gravimétrie
	Coût de la formation aux changements de versions/évolutions	Inclus	Inclus dans le contrat d'assistance annuel	Formation incluse dans le prix "pack". Évolutions logicielles inclus si contrat de service actif
	Qualification à l'installation	Oui, procédures intégrées	Oui	Oui, inclus dans le prix "pack"
	Fréquence de requalification	Annuelle	Pas de requalification nécessaire	Vérification périodique annuelle via prestataire de métrologie recommandé mais non obligatoire
<b>UTILISATION</b>	Formation prévue ? oui / non	Oui, inclus	Oui	Oui
	Nombre de personnes pour la formation initiale	4 personnes	Pas de limite	Pas de limite, mais créneau unique
	Coût des consommables par préparation	0,48 €	Aucun	Aucun
	Consommables captifs	Solution de contrôle et nettoyage	NA	NA
<b>MAINTENANCE</b>	Coût maintenance préventive	4x145 €/h de maintenance par poste + Forfait de déplacement (730 € pour le CHL)	Inclus dans le contrat d'assistance annuel :  Marché UniHA : - les 2 premières années 3360 € HT /an - les années suivantes 5040 € HT /an  Hors marché : - les 2 premières années 4200 € HT /an - les années suivantes 6 300 €/an	Contrat de service disponible mais non obligatoire 525€/poste/an incluant : - fonctionnalités optionnelles du logiciel - mises à jour informatiques - accès à distance - prêt d'équipement en cas de panne pendant la réparation en usine - pièces d'usures hors dégradations volontaires. Aucun déplacement sur site n'est inclus dans le contrat, les dépannages se font uniquement en usine. Déplacement en sus si besoin
	Coût de maintenance curative			Sur devis en cas de besoin
	Délai d'intervention	Dans la semaine	30 min à 2 heures pour les situations bloquantes	Si contrat de service mise en place 48h ouvrés pour le prêt du matériel et SAV selon la panne.
	Hotline / prise à distance	Oui	Oui, inclus dans le contrat d'assistance annuel	OUI dans le cadre du contrat de service

**Tableau 2 : Récapitulatif des réponses des fournisseurs**

### 3) Analyse de coûts

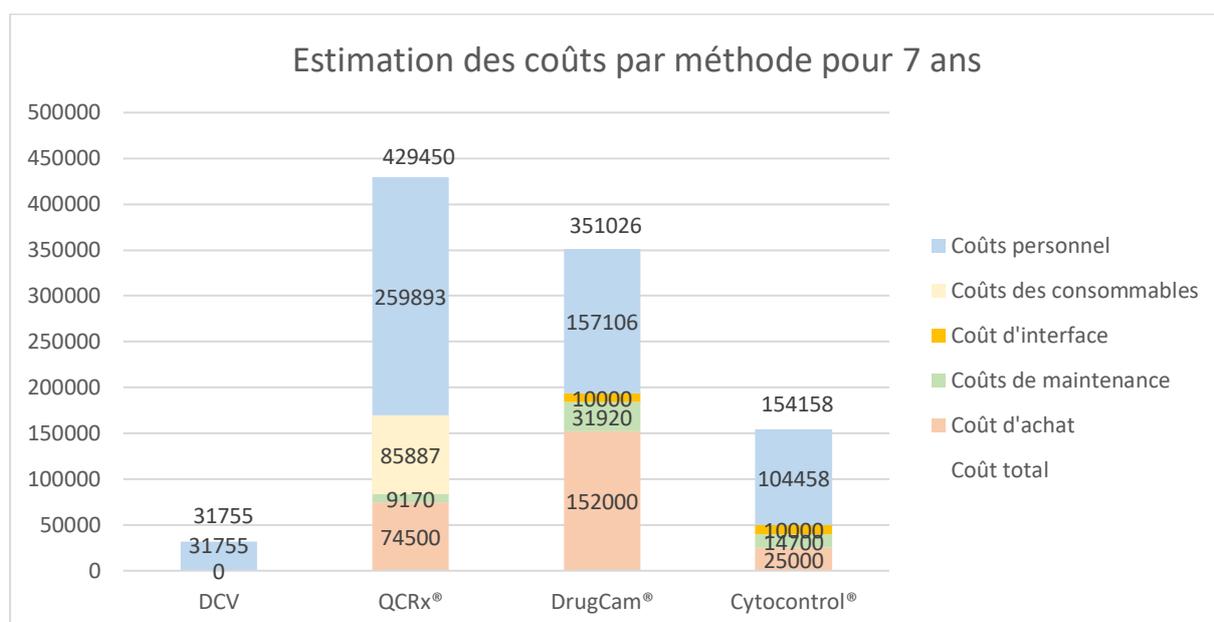
Les coûts étant calculés sur 7 ans, intégrant une augmentation d'activité de 5%, le nombre de préparations estimés entre 2024 et 2030 est de 178931 en se basant sur la projection de l'activité de 2023. Le salaire minute d'un PPH, calculé à partir du coût annuel moyen au CHL (51000€), à raison de 37,5h par semaine, est de 0,44 € par minute. Les détails des calculs sont disponibles dans l'annexe 4.

Ainsi, pour le DCV, les coûts sont uniquement des coûts personnel. Sur les 3 demi-journées de mesure des durées de contrôle, 111 préparations ont été réalisées. Les équipes étaient composées de 2 PPH manipulateurs et d'un PPH responsable de flux et donc du contrôle. Au total, 2 équipes différentes ont été auditées par 2 auditeurs différents. Le temps moyen de contrôle par préparation au CHL est de 0,38 minutes, ce qui implique un coût total de 31755 €.

Concernant le QCRx®, la simulation n'a pris en compte qu'un seul poste. Le coût total est de 429450 €.

Quant à la DrugCam®, pour 4 postes, le coût total revient à 351026 €.

Enfin, pour le Cytocontrol®, le coût d'interface n'étant pas communiqué, celui de la DrugCam® a été utilisé pour la simulation. Le coût total est de 154158 € pour 4 postes équipés.



**Figure 6 : Détails des coûts d'installation et d'utilisation sur 7 ans par méthode de contrôle**



# DISCUSSION

---

L'intérêt de cette étude est d'associer un état des lieux récent de la bibliographie à une approche pratique auprès des utilisateurs et des fournisseurs.

En effet la revue de la bibliographie s'est concentrée sur les 10 dernières années, et a associée trois bases de données. Le but était d'obtenir un aperçu récent et complet en combinant des bases de données de spécificités diverses : Pubmed base de données générale, le GERPAC spécifique à la pharmacotechnie et la SFPO spécifique à la pharmacie oncologie.

L'approche pratique quant à elle, a permis d'avoir un retour des utilisateurs. Différents types de structures (CHU, CHG, CLCC, Clinique), de diverses régions de France ont participé à cette enquête, partageant leur expérience sur les méthodes de contrôle les plus utilisées. Cette approche a été complétée par les retours des fournisseurs, afin de rendre l'estimation des coûts la plus précise possible.

De plus, un bilan de la réglementation et des recommandations a permis de dresser un état des lieux mis à jour du cadre de contrôle des chimiothérapies.

Ainsi, réglementairement aucun type de contrôle des préparations de chimiothérapies n'est imposé, cependant la qualité de la préparation doit être garantie, engageant ainsi la responsabilité du pharmacien. Cependant, près de 20% des unités de production déclarent ne pas en réaliser. De plus, le DCV est le minimum recommandé, devant être substitué par une méthode plus fiable dès que possible. Pourtant, il est encore utilisé dans plus de 85% des centres réalisant un contrôle.

Le DCV est certes simple à mettre en place et rapide, ne nécessitant pas d'équipement ou de consommables comme en témoignent la bibliographie et les unités de production qui utilisent cette méthode. Il est utilisable sur tous les types de préparations et ne nécessite pas de formation spécifique des PPH, mais il est insuffisant sur plusieurs points. Le faible niveau de traçabilité de cette méthode retrouvé dans la

littérature est cohérent avec le taux de traçabilité de cette méthode en pratique (20% des centres). De plus, les retours sur l'impact du facteur humain, la faible fiabilité et le besoin en personnel sont cohérent avec la littérature. L'utilisation de cette méthode semble donc à limiter en routine, et devrait servir de complément aux autres méthodes de contrôle quand elles sont en défaut. En effet, quel que soit la méthode de contrôle choisie, un mode dégradé doit être prévu en cas de défaillance ou d'utilisation impossible d'une autre méthode de contrôle. Le DCV a donc toute sa place dans cette situation. Le faible investissement nécessaire autorise tout de même son utilisation de manière ponctuelle.

Pour le contrôle vidéonumérique, il n'y a pas de divergences sur les avantages de cette méthode entre la littérature et les utilisateurs : fiable, exhaustive, applicable aux différents types de molécules et de préparations, rapide, présentant un très bon taux de traçabilité en pratique (90%). Idem pour les limites, où les problématiques des produits colorés et des contournements sont retrouvées. Le temps de contrôle moyen par préparation est cependant différent : 1 minute d'après la littérature, il est presque doublé en pratique (1,88 minutes). Cette méthode semble complète, et adaptée à la routine. Son coût relativement élevé doit être nuancé par son caractère autonome et polyvalent, complété au cas par cas par du DCV. En effet, la quasi-intégralité des préparations peuvent être contrôlées par cette méthode (poches, seringues, diffuseurs, cytotoxiques, anticorps, médicaments expérimentaux). De plus ce mode de contrôle est réalisé par le PPH lors de sa préparation, permettant de réattribuer d'autres tâches au PPH qui effectue habituellement le DCV.

Concernant le contrôle analytique de manière générale, peu de divergences sont constatées entre la littérature et la pratique, les intérêts et limites sont similaires. Ce sont des méthodes très fiables, mais peu exhaustives : contrôle des préparations sous forme de poches majoritairement, difficulté à contrôler les seringues et diffuseurs, idem pour les préparations d'anticorps et de médicaments expérimentaux. Le faible niveau de traçabilité est retrouvé en pratique, avec 22,2% de traçabilité. Une des limites les plus citées en pratique est le caractère destructif de cette méthode, avec des échantillons allant jusqu'à 1,2mL dans la littérature. Ce qui limite son utilisation pour les préparations de faible volume, qui constituent une part non négligeable de notre activité : pédiatrie, formes sous-cutanées... Son prix excessif peut être un frein pour les centres n'ayant pas les moyens de multiplier les méthodes, car il est difficilement

utilisable en routine au vu de son délai de contrôle et de son spectre d'utilisation limité. De plus, le contrôle analytique nécessite la présence d'une personne pour l'effectuer même si cette personne peut être celle habituellement responsable du DCV. Il convient donc de l'utiliser de manière ponctuelle pour certains types de préparations nécessitant un contrôle particulièrement précis.

De nouveau, les retours des utilisateurs sont cohérents avec la littérature concernant le contrôle gravimétrique. Rapide, fiable et exhaustive, cette méthode peut être utilisée en routine. Cependant, certains critères semblent conditionnés par une association avec une dématérialisation. C'est le cas de la traçabilité comme le démontre son faible taux de traçabilité en pratique (25%), ou le contrôle des préparations de médicaments expérimentaux (1 centre sur 4). Une des limites retrouvées dans la littérature et la pratique réside dans la disponibilité des données de densité des PA, impactant la proportion des préparations pouvant être contrôlées. Le coût raisonnable de cette méthode en fait un choix pertinent pour une utilisation en routine à condition de l'associer à la dématérialisation et à un contrôle qualitatif type Datamatrix. De plus, comme pour le contrôle vidéonumérique, cette méthode permet en partie de réaffecter le PPH effectuant habituellement le DCV.

Les lunettes de réalité augmentée, la dématérialisation et les automates de production, sont des technologies qui ont leur place dans les unités de production des chimiothérapies en complément d'autres méthodes de contrôle mais qui ne peuvent pas être l'unique procédé de contrôle.

Les lunettes de réalité augmentée permettent en effet une sécurisation de la préparation en accompagnant le préparateur dans les successions de tâches à effectuer, tout en consignnant les étapes cruciales de la préparation. Cependant son manque d'autonomie nécessite une validation humaine qui n'est pas applicable à une production complète. Ce type de technologie peut avoir une place effective en complément notamment dans le cadre des préparations de médicaments expérimentaux.

Concernant la dématérialisation, il s'agit également d'une aide pour le préparateur mais ne constitue pas une méthode de contrôle en tant que telle. Elle permet d'optimiser la production notamment via la suppression des impressions, facilitant le maintien des niveaux de contamination particulière dans les unités au seuil le plus bas.

Enfin les automates de production permettent une production automatisée des préparations de chimiothérapies via un paramétrage complexe qui ne semble pas adapté aux structures de plus petite taille.

Cette étude présente néanmoins des limites, pouvant entraîner un biais dans les résultats.

Premièrement, la difficulté d'accès aux publications lors de la revue de la littérature, parfois indisponibles ou peu nombreuses sur les bases de données non spécifiques à la pharmacotechnie, a été constatée.

Concernant l'enquête ciblant les utilisateurs, la principale difficulté a résidé dans l'obtention d'une liste de diffusion. En effet, seul le recours à une diffusion via la SFPO a été possible, la diffusion par l'Ordre National des Pharmaciens ayant été refusée. Cela a donc limité le nombre de destinataires, en effet seules les personnes rattachées à la SFPO ont reçu le questionnaire. Au total 98 centres hospitaliers ont participé mais seuls 38 ont répondu intégralement à l'enquête, ce qui réduit considérablement les échantillons. Une des autres limites repose sur l'interprétation des questions par les répondants. En effet 20% des centres affirment ne pas réaliser de contrôles des préparations, ce qui peut sembler déraisonnable. Il serait donc intéressant de contacter ces centres afin de vérifier cette information. L'autre limite de l'enquête qui peut être mise en avant est le fait que les réponses sont probablement données selon un ressenti des utilisateurs. Par exemple, le temps de contrôle moyen par préparation du DCV observé dans les réponses semble estimé et non mesuré en comparaison à la valeur retrouvée au CHL. Cet écart s'est révélé présent au sein même de l'équipe de l'UCPC du CHL avec une discordance entre le temps estimé pour le DCV et le temps effectif mesuré. De plus, l'outil de création de l'enquête ne permettait pas d'isoler les réponses par centre, ce qui rendait plus compliquée l'analyse des données, notamment pour les réponses multiples.

Un des points les plus importants à souligner, réside dans l'absence de sensibilité et spécificité claires dans la littérature ou auprès des fournisseurs. En effet dans les études de test de contrôle ou diagnostic, une méthode est habituellement définie par une valeur de sensibilité et une valeur de spécificité. Cependant, les valeurs

retrouvées dans la revue de la littérature sont des valeurs de sensibilité ou de spécificité par sous-type de molécule ou de dispositif. Ces valeurs ne reflètent donc pas réellement les caractéristiques propres à chaque méthode. Ces données étant les deux paramètres objectifs permettant une comparaison des méthodes de contrôle, leur absence rend la tâche plus difficile.



# CONCLUSION

---

Le caractère à risque des préparations de cytotoxiques injectables, associé à une augmentation constante de l'activité oblige les équipes pharmaceutiques à maintenir le niveau de leurs exigences de contrôle qualité au maximum. Une optimisation et une sécurisation du circuit sont donc nécessaires, une réflexion sur la méthode de contrôle des préparations a donc été menée.

Ce travail a permis de lister les contraintes réglementaires mais également de faire un état des lieux des méthodes de contrôles à disposition du pharmacien.

La réglementation laisse libre choix de la méthode de contrôle à adopter, ce qui permet de choisir celle qui convient le mieux à l'unité de production en fonction de ses contraintes et des aspects jugés les plus importants. Il n'est donc pas possible de mettre en évidence une méthode qui serait considérée comme universelle.

Au-delà des limites de personnel et financières, un des aspects importants pour l'UCPC du CHL est de pouvoir enregistrer toutes les étapes de la préparation en vue de constituer un dossier de lot. L'enregistrement de toutes les étapes permettant d'identifier la cause de non-conformités a posteriori mais également d'être utilisé à des fins de formation. De plus, la volonté est d'adapter le contrôle à la criticité de la préparation : réalisation d'un contrôle autonome sur les préparations classiques et contrôler rigoureusement toutes les étapes de la préparation de médicaments expérimentaux par exemple. Il n'est pas concevable pour l'UCPC de multiplier les méthodes de contrôles, la méthode de contrôle retenue doit être assez fiable et rapide pour être utilisée en routine tout en étant applicable à la plus grande partie de notre activité.

Le contrôle vidéo numérique par DrugCam® semble donc être le plus adapté à notre unité, tout en conservant le DCV pour les préparations pour lesquelles la DrugCam® est en défaut ou en cas de panne électrique. Le DCV restant l'unique méthode permettant un contrôle des préparations en mode dégradé. Il est donc primordial de continuer à utiliser le DCV pour certaines préparations afin que les manipulateurs sachent toujours l'effectuer convenablement.

Le choix du contrôle vidéonumérique nous permettrait également d'optimiser notre circuit en réaffectant le PPH responsable du DCV sur d'autres tâches. Cela s'encre notamment dans notre souhait de modifier nos pratiques pour mettre en place l'organisation de l'unité en travail au plateau.

Afin de valider définitivement cette méthode de contrôle, l'organisation de visites de centres ayant récemment mis en place le contrôle vidéonumérique semble judicieux. Cela permettrait de se rendre compte concrètement de l'utilisation de cette méthode afin de mettre en avant des contraintes éventuelles que nous n'aurions pas soulevées.

Une discussion avec le fournisseur doit également être entreprise afin de valider la faisabilité de cette installation.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. ANSM [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Bonnes pratiques de préparation. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
2. Les évènements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
3. Martin F, Legat C, Coutet J, Bracco-Nolin CH, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC, et al. [Prevention of preparation errors of cytotoxic drugs in centralized units: from epidemiology to quality assurance]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2004;91(12):972-6.
4. Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B [Internet]. [cité 22 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
5. INCa. Institut National du Cancer. [cité 29 mai 2023]. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
6. Gautier Defossez Sandra Le Guyader-Peyrou Zoé Uhry Pascale Grosclaude Marc Colonna Emmanuelle Dantony Patricia Delafosse Florence Molinié Anne-Sophie Woronoff Anne-Marie Bouvier Nadine Bossard Laurent Remontet Alain Monnereau. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. juill 2019;
7. INCa. L'ESSENTIEL DE LA CHIMIOTHÉRAPIE EN FRANCE EN 2020 [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>
8. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
9. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 oct 2001;58(19):1835-41.
10. M. Penseelee, N. Nicolas, C. Clémence, M. Mougeot. Gerpac. 2012 [cité 4 juin 2023]. Élaboration du plan de gestion des risques de la préparation des cytotoxiques à l'UCPC des Hôpitaux Privés de Metz. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/elaboration-du-plan-de-gestion-des-risques-de-la-preparation-des-cytotoxiques-a-l-ucpc-des-hopitaux-privés-de-metz>
11. Claire-Hélène Henry, Véronique Graff, Franck Couturier. Gerpac. 2013. Intravenous

chemotherapy preparation : risk analysis. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/intravenous-chemotherapy-preparation-risk-analysis>

12. Article L5126-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045630266](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630266)

13. Article R5126-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038598102](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598102)

14. Article L5121-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032906195](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195)

15. Société Française de Pharmacie Oncologie. <https://www.sfpo.com/>. Recommandations S.F.P.O. ADAPTATIONS DES RESSOURCES LIÉES A LA PHARMACIE ONCOLOGIQUE EDITION N°2 I. Disponible sur: [https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations\\_v2.11-%C3%A0-publier.pdf](https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-%C3%A0-publier.pdf)

16. CNOP [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-autres-publications/referentiel-d-evaluation-des-demandes-d-autorisation-de-pharmacie-a-usage-interieur>

17. Article L5126-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000046126064](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126064)

18. 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.* 15 oct 2015;494(1):329-36.

19. Savelli M, Roche M, Curti C, Bornet C, Rathelot P, Montana M, et al. Methods to control anticancer chemotherapy preparations ranked by risk analysis. *Pharm.* 1 mai 2018;73(5):251-9.

20. Laurent Carrez, Lucie Bouchoud, Sandrine Fleury, Christophe Combescure, Farshid Sadeghipour, Pascal Bonnabry. *Gerpac.* 2013 [cité 10 août 2023]. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou système gravimétrique ? Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/fiabilite-de-la-preparation-des-chimiotherapies-double-controle-ou-systeme-gravimetrique>

21. Schuhler E, Morin-Légier N, Morice E, Delplanque R. SFPO. 2015. DRUGCAM® : RETOUR D'EXPERIENCE APRES 3 MOIS D'UTILISATION.

22. M. Laplace , B. Dalifard, B. Le Franc, M-A. Cadeac. *Gerpac.* 2017 [cité 10 août 2023]. Performance de l'outil DRUGCAM en activité réelle de production par la simulation. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/performance-de-l-outil-drugcam-en-activite-reelle-de-production-par-la-simulation>

23. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. DrugCam®- An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. *Int J Pharm.* 11 avr 2016;502(1-2):198-207.

24. V. LAURENT, E. RAINGEARD, A. LASSALLE, L. GALLAY, F.RIAUD, Y.

POIRIER. Gerpac. 2019 [cité 14 août 2023]. Analyse de risques du processus de production des chimiothérapies : quelles évolutions après le déploiement de l’outil de contrôle Drugcam® ? Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/analyse-de-risques-du-processus-de-production-des-chimiotherapies-queelles-evolutions-apres-le-deploiement-de-l-outil-de-controle-drugcam-r>

25. R. Van Den Broucke , L. Diradourian, C. Cadot, I. Le Borgne, F. Samdjee. Gerpac. 2020 [cité 14 août 2023]. L’outil DRUGCAM© en unité de chimiothérapie permet-il d’atteindre le risque zéro ? Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/l-outil-drugcam-c-en-unite-de-chimiotherapie-permet-il-d-atteindre-le-risque-zero>

26. E. Girault, M. Laplace, B. Dalifard, B. Le Franc, M-A. Cadeac. Gerpac. 2016 [cité 14 août 2023]. Un œil (numérique) nouveau sur la pharmacotechnie : retour sur un an d’intelligence artificielle pour la production de cytotoxiques. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/un-oeil-numerique-nouveau-sur-la-pharmacotechnie-retour-sur-un-an-d-intelligence-artificielle-pour-la-production-de-cytotoxiques>

27. M. Henriquet, E. Fougereau, F. Benizri. Gerpac. 2015 [cité 14 août 2023]. Reconnaissance des volumes des seringues de 1ml et 3ml à l’aide de l’analyse vidéo. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/reconnaissance-des-volumes-des-seringues-de-1ml-et-3ml-a-l-aide-de-l-analyse-video>

28. Gagaille MP, Leclerc V, Allard J, Marty F, Treguier B, Bonnet M, et al. Qualification and impact of a video-assisted control system in a chemotherapy compounding unit. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 19 avr 2023;ejhpharm-2023-003692.

29. E.Wolff , C.Spinau, S.Himoudi, C.Roumiguie, T.Boileau, A. Grand, S.Perriat, F. Puisset, C.Guillemot. Gerpac. 2020 [cité 14 août 2023]. Bilan de l’installation d’un contrôle vidéonumérique pour les préparations d’anticancéreux et médicaments expérimentaux injectables. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/bilan-de-l-installation-d-un-controle-videonumerique-pour-les-preparations-d-anticancereux-et-medicaments-experimentaux-injectables>

30. G. Le Roch, C. Guillemot, A. Grand, Y. Cretu, F. Puisset, J-M. Canonge. Gerpac. 2016 [cité 14 août 2023]. Etude de faisabilité de l’installation d’un contrôle vidéonumérique pour les préparations d’anticancéreux injectables. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/etude-de-faisabilite-de-l-installation-d-un-controle-videonumerique-pour-les-preparations-d-anticancereux-injectables>

31. M-C. Casaurancq 1, V. Labat 1, L. Bertrand 1, V. Malvezin 1, J-Y Jomier 1, S. Ferrari 1. Gerpac. 2018 [cité 14 août 2023]. Reconstitution à l’avance du cyclophosphamide : La Drug Cam® peut-elle apporter une solution ? Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/reconstitution-a-l-avance-du-cyclophosphamide-la-drug-cam-r-peut-elle-apporter-une-solution>

32. Hamza Baaziz. SFPO. 2021 [cité 14 août 2023]. Formation continue des préparateurs en pharmacotechnie : mise en place d’une nouvelle approche pédagogique interactive basée sur l’assistance vidéo. Disponible sur: <http://posters-sfpo2021.medicalcongress.online/mediatheque/media.aspx?mediaId=109081&channel=109011>

33. CH. Blancher, M. Laplace, B. Dalifard, B. Le Franc, MA. Cadeac. Gerpac. 2015 [cité 14 août 2023]. Intérêts de l’analyse des données d’un système de contrôle vidéo en temps réel

pour le suivi et la formation des manipulateurs. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/interets-de-l-analyse-des-donnees-d-un-systeme-de-contrôle-video-en-temps-reel-pour-le-suivi-et-la-formation-des-manipulateurs>

34. Mathilde DE OLIVEIRA LOPES , Thomas BRIAND, Nicolas CASSOU, Cécile PARTANT. Gerpac. 2020 [cité 14 août 2023]. Isolateur des erreurs numériques : utilisation de l’outil DRUGCAM® pour la formation continue des préparateurs. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/isolateur-des-erreurs-numeriques-utilisation-de-l-outil-drugcam-r-pour-la-formation-continue-des-preparateurs>

35. V. Velasco Gonzalvo , A. Acramel, C. Levenbruck, C. Cros, A. Hurgon, L. Escalup. Gerpac. 2020 [cité 14 août 2023]. Peut-on arriver à 100 % de contrôles automatisés pour les préparations d’anticancéreux ? Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/peut-on-arriver-a-100-de-contrôles-automatisés-pour-les-preparations-d-anticancereux>

36. L. Josse, H. Cadart, A. Bianchi. Gerpac. 2021 [cité 14 août 2023]. Le contrôle vidéonumérique à l’UCPC : sécurisation totale du process de préparation ? Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/le-contrôle-vidéonumérique-a-l-ucpc-sécurisation-totale-du-process-de-preparation>

37. Jambon Julie, Gillet Christelle, Brouard Pascale, Favier Mireille, Cousin Christelle. Gerpac. 2018 [cité 14 août 2023]. Analyse des non conformités après 7 mois d’utilisation de contrôle vidéo par DrugCam®. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/analyse-des-non-conformites-apres-7-mois-d-utilisation-de-contrôle-video-par-drugcam-r>

38. A. Cataldi1, C. Fanjeaux1, R. Vazquez1, M-N. Guerrault-Moro1, A-C. Lagrave1. Gerpac. 2022 [cité 14 août 2023]. Vigilance sur les contrôles assistés in process : retour d’expérience sur deux erreurs de fabrication. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/vigilance-sur-les-contrôles-assistes-in-process-retour-d-experience-sur-deux-erreurs-de-fabrication>

39. M. Viault, P. Marque, N. Soulet, B. Darricau, T. Boulet, M. Anquetil, S. Rajezakowski. Gerpac. 2022 [cité 14 août 2023]. Retour d’expérience : Le visionnage de l’ensemble des vidéos DRUGCAM® avant libération est-il utile ? Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/retour-d-experience-le-visionnage-de-l-ensemble-des-vidéos-drugcam-r-avant-liberation-est-il-utile>

40. M. Martin, C. Fercocq, M. Choquet, R. Linossier, J-L. Pons, J-M. Descoutures. Gerpac. 2015 [cité 16 août 2023]. Contrôle libératoire des préparations de chimiothérapie : gravimétrie per process versus FIA - application au 5-FU. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/contrôle-libératoire-des-preparations-de-chimiotherapie-gravimetrie-per-process-versus-fia-application-au-5-fu>

41. 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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juill 2019;25(5):1204-16.

42. Moss A, Kang S, Morbitzer KA, Nguyen L, Shwin M, St Cyr D, et al. Evaluation of chemotherapy preparation processes: Volumetric method reliability and gravimetric method utility within 5 US hospitals. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 8 févr 2022;79(4):230-8.

43. Terkola R, Czejka M, Bérubé J. Evaluation of real-time data obtained from gravimetric preparation of antineoplastic agents shows medication errors with possible critical therapeutic

impact: Results of a large-scale, multicentre, multinational, retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* août 2017;42(4):446-53.

44. A. Acramel<sup>1</sup>, C. Cros<sup>1</sup>, FA. Chastang<sup>1</sup>, J. Fouque<sup>2</sup>, N. Harlez<sup>1</sup>, A. Hurgon<sup>1</sup>, L. Escalup<sup>1</sup>. *Gerpac.* 2019 [cité 16 août 2023]. Contrôle gravimétrique in process couplé à la reconnaissance flacon et dématérialisation de la production de chimiothérapie : vers une autonomie totale des manipulateurs et une sécurisation renforcée des préparations. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/controle-gravimetrique-in-process-couple-a-la-reconnaissance-flacon-et-dematerialisation-de-la-production-de-chimiotherapie-vers-une-autonomie-totale-des-manipulateurs-et-une-securisation-renforcee-des-preparations>

45. Th. Deljehier<sup>1</sup>, G. Bouguéon<sup>1,2</sup>, A. Berroneau<sup>1</sup>, S. Crauste-Manciet<sup>1,2</sup>. *Gerpac.* 2017 [cité 16 août 2023]. Evaluation de la fiabilité du contrôle gravimétrique « in proces » d'un automate de préparations stériles injectables. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/evaluation-de-la-fiabilite-du-controle-gravimetrique-in-proces-d-un-automate-de-preparations-steriles-injectables>

46. Naveau M<sup>1</sup> . Annereau M<sup>2</sup>. Fleury T<sup>2</sup>. Sakji I<sup>1</sup>. Villain A<sup>1</sup>. Marliot G<sup>1</sup>. Feutry F<sup>1</sup>. *Gerpac.* 2020 [cité 16 août 2023]. Conforme ou non-conforme ? Quand les contrôles in-process et analytiques libérateurs ne sont pas en phase. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/conforme-ou-non-conforme-quand-les-controles-in-process-et-analytiques-liberatoires-ne-sont-pas-en-phase>

47. Reece KM, Lozano MA, Roux R, Spivey SM. Implementation and evaluation of a gravimetric i.v. workflow software system in an oncology ambulatory care pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 févr 2016;73(3):165-73.

48. A. Bonavita<sup>1</sup>, H. Doillet<sup>1</sup>, C. Jaskowiec<sup>1</sup>, B. Palas<sup>1</sup>, S. Poullain<sup>1</sup>. *Gerpac.* 2019 [cité 16 août 2023]. Validation du contrôle gravimétrique in-process des préparations antinéoplasiques par analyse du profil d'exactitude et calcul de l'erreur totale. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/validation-du-controle-gravimetrique-in-process-des-preparations-antineoplasiques-par-analyse-du-profil-d-exactitude-et-calcul-de-l-erreur-totale>

49. Mathieu Grajoszex. Évaluation des pratiques de contrôle des préparations d'anticancéreux [Internet]. 2017 [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://appli.sfpo.com/abstract/>

50. M. Kolski, J. Fouque, F. Pichon, A. Hurgon, L. Escalup. *Gerpac.* 2014 [cité 16 août 2023]. Validation d'un procédé dématérialisé couplé au contrôle gravimétrique in process lors de la fabrication de préparations cytotoxiques. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/validation-d-un-procede-dematerialise-couple-au-controle-gravimetrique-in-process-lors-de-la-fabrication-de-preparations-cytotoxiques>

51. A. Rousselle<sup>1</sup>, E. Bogart<sup>2</sup>, V. Dubreucq<sup>1</sup>, A. Villain<sup>1</sup>, S. Delbey<sup>1</sup>, I. Sakji<sup>1</sup>, F. Feutry<sup>1</sup>. *Gerpac.* 2017 [cité 16 août 2023]. Contrôle gravimétrique in-process : exactitude, déviation et performances en routine. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/controle-gravimetrique-in-process-exactitude-deviation-et-performances-en-routine>

52. Hugo Palisson<sup>1</sup>, Alexandre Acramel<sup>1,2</sup>, Justine Duplan<sup>1</sup>, Marya Mpandzou-Kongo<sup>1</sup>, Chloé Levenbruck<sup>1</sup>, Cyrille Cros<sup>1</sup>, Audrey Hurgon<sup>1</sup>, Laurence Escalup<sup>1</sup>. *Gerpac.* 2021 [cité 16 août 2023]. Qualification d'un nouveau prototype de balance Cytocontrol® en isolateur.

Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/qualification-d-un-nouveau-prototype-de-balance-cytocontrol-r-en-isolateur>

53. Nardella F, Beck M, Collart-Dutilleul P, Becker G, Boulanger C, Perello L, et al. A UV-Raman spectrometry method for quality control of anticancer preparations: Results after 18 months of implementation in hospital pharmacy. *Int J Pharm.* 29 févr 2016;499(1-2):343-50.

54. Lê Laetitia (Hôpital Euorpéen Georges Pompidou (AP-HP)) | Berge Marion (Hôpital Euorpéen Georges Pompidou (AP-HP)) | Prognon Patrice (Hôpital Euorpéen Georges Pompidou (AP-HP)) | Baillet-Guffroy Arlette (Lip(Sys)<sup>2</sup> Chimie analytique pharmaceutique) | Jaccoulet Emmanuel (Université Paris Sud) | Berdot Sarah (Hôpital Euorpéen Georges Pompidou (AP-HP)) | Caudron Eric (Hôpital Euorpéen Georges Pompidou (AP-HP)) | (Hôpital Euorpéen Georges Pompidou (AP-HP)) | SFPO. 2017 [cité 19 août 2023]. Analyse quantitative d'un anticancéreux directement au travers de préparations en poche par spectroscopie Raman portable. Disponible sur: <https://appli.sfpo.com/abstract/?n=197>

55. Thibaut Gelé<sup>1</sup>, Mahamadou Tandia<sup>1</sup>, Vanessa Thibault<sup>1</sup>, Laurence Bonhomme-Faivre<sup>1</sup>, Vincent Castagné<sup>1</sup>. *Gerpac.* 2019 [cité 19 août 2023]. Optimisation de l'échantillonnage des préparations de médicaments anticancéreux injectables et amélioration du contrôle analytique au sein d'une Unité de Préparation Centralisée. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/optimisation-de-l-echantillonnage-des-preparations-de-medicaments-anticancereux-injectables-et-amelioration-du-controle-analytique-au-sein-d-une-unite-de-preparation-centralisee>

56. Reinders LMH, Klassen MD, Vom Eyser C, Teutenberg T, Jaeger M, Schmidt TC, et al. Quality control of cytostatic drug preparations-comparison of workflow and performance of Raman/UV and high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection (HPLC-DAD). *Anal Bioanal Chem.* avr 2021;413(9):2587-96.

57. Guillaume HILY (1), Jean-Marc BERNADOU(1), Maïté SANGNIER(1), Guillaume BOUGUEON(1,2), Fabien XUEREB(1,3), Aude BERRONEAU(1), Sylvie CRAUSTE-MANCIET(1,2). *Gerpac.* 2021 [cité 18 août 2023]. Contrôle quantitatif, qualitatif et rapide de l'oxaliplatine dans du G5% par une méthode HPLC. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/controle-quantitatif-qualitatif-et-rapide-de-l-oxaliplatine-dans-du-g5-par-une-methode-hplc>

58. Dziopa F, Galy G, Bauler S, Vincent B, Crochon S, Tall ML, et al. A quantitative and qualitative method to control chemotherapeutic preparations by Fourier transform infrared-ultraviolet spectrophotometry. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* juin 2013;19(2):121-9.

59. Schweitzer-Chaput Arnaud, Jaccoulet Emmanuel, Caudron Eric. SFPO. 2017 [cité 19 août 2023]. Validation d'une méthode de contrôle qualité ultrarapide pré-libératoire des préparations d'anticorps monoclonaux en milieu hospitalier. Disponible sur: <https://appli.sfpo.com/abstract/?n=231>

60. T. Chouquet, K.Morand, G. Benoît. *Gerpac.* 2014 [cité 18 août 2023]. Mise en place du contrôle analytique des préparations de chimiothérapies injectables de faible volume. Disponible sur: [https://fr.scribd.com/embeds/241165161/content?start\\_page=1&view\\_mode=slideshow&access\\_key=key-i9YbhuKIhDh6iY6J63hd&show\\_recommendations=true](https://fr.scribd.com/embeds/241165161/content?start_page=1&view_mode=slideshow&access_key=key-i9YbhuKIhDh6iY6J63hd&show_recommendations=true)

61. Thi Vinh Hanh DOAN, Antonin DUBOIS, Lorenzo FALCONIERI, Névine OSMAN, Anne JACOLOT, Marthe RIGAL, Maxime APPARUIT. Gerpac. 2018 [cité 18 août 2023]. Mise en place et validation du dosage d'un anticorps monoclonal par le QC-Prep® : Avelumab (BAVENCIO®). Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/mise-en-place-et-validation-du-dosage-d-un-anticorps-monoclonal-par-le-qc-prep-r-avelumab-bavencio-r>
62. M. Leroy, H. Laouar, D. Morel, S. Edet, A. Sarrazin, M. Rigal, A. Jacolot, C. Padoin. Gerpac. 2014 [cité 18 août 2023]. Contrôle des anticorps monoclonaux (AcM) au sein d'une Unité de Préparation et Contrôle des anticancéreux (UPC) : bilan après 9 mois d'activité. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/controle-des-anticorps-monoclonaux-acm-au-sein-d-une-unite-de-preparation-et-controle-des-anticancereux-upc-bilan-apres-9-mois-d-activite>
63. B. Dectot, N. Simon, M. Vasseur, B. Décaudin, P. Odou. Gerpac. 2016 [cité 18 août 2023]. Développement d'une méthode de dosage non destructive par spectrométrie Raman appliquée aux poches de Fluorouracile. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/developpement-d-une-methode-de-dosage-non-destructive-par-spectrometrie-raman-appliquee-aux-poches-de-fluorouracile>
64. Antoine Doweck<sup>1,2</sup>, Laetitia Lê<sup>1,3</sup>, Tom Rohmer<sup>3</sup>, Hynd Remita<sup>4</sup>, Francois-Xavier Legrand<sup>5</sup>, Marc Lavielle<sup>3</sup> et Eric Caudron<sup>1,2</sup>. Gerpac. 2019 [cité 19 août 2023]. Exploration d'un outil analytique innovant pour le dosage des anticancéreux. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/exploration-d-un-outil-analytique-innovant-pour-le-dosage-des-anticancereux>
65. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M. Implementation of real-time identification analysis and quantification of chemotherapies preparations with a Multispec(®) analyser. Ann Pharm Fr. janv 2014;72(1):33-40.
66. Plessala I, Lalli A, Amin A, Vidal F, Loeuillet R, Fonsat E, et al. SFPO. 2015. ELARGISSEMENT DU CONTRÔLE DE QUALITÉ ANALYTIQUE LIBÉRATOIRE AUX SOLUTIONS INJECTABLES DE VOLUMES COMPRIS ENTRE 20 ET 50 mL.
67. Lassalle Amandine, Cormier Nicolas. SFPO. 2017 [cité 19 août 2023]. Évaluation des performances d'un nouvel automate de contrôle: le spectrophotomètre DRUGLOG®. Disponible sur: <https://appli.sfpo.com/abstract/?n=150>
68. FARHAT William, GUEDON Amaury, CATALOT Thibaut, GAUTHIER VILLANO Laurence, BERTAULT PERES Pierre, POURROY Bertrand. SFPO. 2017 [cité 19 août 2023]. Evaluation du système de contrôle analytique par Spectrometrie UV/Visible Druglog ® en pratique courante. Disponible sur: <https://appli.sfpo.com/abstract/?n=37>
69. F. Feutry<sup>1,2</sup>, A. Exquis<sup>2,3</sup>, L. Falaschi<sup>2</sup>, N. Guichard<sup>2,3</sup>, P. Odou<sup>1</sup>, P. Bonnabry<sup>2,3</sup>, S. Fleury<sup>2</sup>. Gerpac. 2015 [cité 19 août 2023]. Evaluation d'un nouveau système de contrôle qualité des chimiothérapies par spectrophotométrie UV-visible (DrugLog®). Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/evaluation-d-un-nouveau-systeme-de-controle-qualite-des-chimiotherapies-par-spectrophotometrie-uv-visible-druglog-r>
70. Akcora L, Foucault L, Plichon C, André V, Jaulin P, Bretonneau U. SFPO. 2015. ARRIVÉE D'UN NOUVEAU LOGICIEL ET DÉMATÉRIALISATION DU CIRCUIT DE CHIMIOTHÉRAPIES : Disponible sur: <https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/10/posters/poster-203.pdf>

71. Pauline Gueneau, Pauline Pistre, Mérédith Boutet, Corinne Pernot. Gerpac. 2018 [cité 21 août 2023]. Evolution du module de fabrication du logiciel CHIMIO® : pour une meilleure sécurisation du processus de fabrication. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/evolution-du-module-de-fabrication-du-logiciel-chimio-r-pour-une-meilleure-securisation-du-processus-de-fabrication>
72. Sarah Ben Othman<sup>1</sup>, Aurélie Foinard<sup>2</sup>, Périnne Herbommez<sup>3</sup>, Lurent Storme<sup>3</sup>, Bertrand Decaudin<sup>2</sup>, Slim Hammadi<sup>1</sup>, Pascal Odou<sup>2</sup>. Gerpac. 2014 [cité 21 août 2023]. Augmented reality for risks management in injectable drugs preparation in hospital pharmacy. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/augmented-reality-for-risks-management-in-injectable-drugs-preparation-in-hospital-pharmacy>
73. Shin S, Koo J, Kim SW, Kim S, Hong SY, Lee E. Evaluation of Robotic Systems on Cytotoxic Drug Preparation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Kaunas Lith. 22 févr 2023;59(3):431.
74. Marion Jobard, Cyrille Cros, Nathalie Carré, Amal Rahal, Gaëlle Abachin, Coline Guillet, et al. SFPO. 2017 [cité 22 août 2023]. Automatisation de la préparation des chimiothérapies : bilan de l'activité de production effectuée avec le robot Kiro Oncology®. Disponible sur: <https://appli.sfpo.com/abstract/?n=249>
75. Charly Paillat <sup>1</sup>, Maïté Sangnier<sup>1</sup>, Laura Mérieux<sup>1</sup>, Ilhem Malagouen<sup>1</sup>, Guillaume Binson<sup>1</sup>, Isabelle Princet<sup>1</sup>, Anne-Sophie Haverlan<sup>1</sup>, Sara Binson<sup>1</sup>. Gerpac. 2021 [cité 22 août 2023]. Qualification analytique et gravimétrique d'un robot de production de chimiothérapies. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/qualification-analytique-et-gravimetrique-d-un-robot-de-production-de-chimiotherapies>
76. M. Jobard<sup>1</sup>, M-L. Brandely-Piat<sup>1</sup>, A. Hurgon<sup>2</sup>, L. Escalup<sup>2</sup>, F. Chast<sup>1</sup>. Gerpac. 2016 [cité 22 août 2023]. Evaluation des performances du robot Kiro Oncology® pour la préparation de poches, seringues et diffuseurs portables d'anticancéreux. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/evaluation-des-performances-du-robot-kiro-oncology-r-pour-la-preparation-de-poches-seringues-et-diffuseurs-portables-d-anticancereux>

# ANNEXES

---

## Annexe 1 : Équation de recherche utilisée sur Pubmed

("drug compounding" OR "compounding, drug" OR "drug preparation" OR "preparation, drug") AND ("antineoplastic agents" OR "Agent, Anticancer" OR "Agent, Antineoplastic" OR "Agent, Antitumor" OR "Agent, Cancer Chemotherapy" OR "agents, anticancer" OR "agents, antineoplastic" OR "agents, antitumor" OR "agents, cancer chemotherapy" OR "agents, chemotherapeutic anticancer" OR "Anticancer Agent" OR "anticancer agents" OR "Antineoplastic" OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "antineoplastic drugs" OR "antineoplastics" OR "Antitumor Agent" OR "antitumor agents" OR "Antitumor Drug" OR "antitumor drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "cancer chemotherapy agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "cancer chemotherapy drugs" OR "chemotherapeutic anticancer agents" OR "chemotherapeutic anticancer drug" OR "Chemotherapy Agent, Cancer" OR "chemotherapy agents, cancer" OR "Chemotherapy Drug, Cancer" OR "chemotherapy drugs, cancer" OR "Drug, Antineoplastic" OR "Drug, Antitumor" OR "Drug, Cancer Chemotherapy" OR "drug, chemotherapeutic anticancer" OR "drugs, antineoplastic" OR "drugs, antitumor" OR "drugs, cancer chemotherapy") AND ("quality control" OR "control, quality" OR "controls, quality" OR "quality controls" OR "safety" OR "safe" OR "errors") AND ("methods" OR "method" OR "doublechecking" OR "gravimetric" OR "video" OR "analytical" OR "analysis")

## Annexe 2 : Enquête « Évaluation des méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapies en centre hospitalier »

24/08/2023 14:34 Bienvenue sur la Plateforme Enquêtes de l'Université de Lille - Evaluation des méthodes de contrôle des préparations de chi...

### Evaluation des méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapies en centre hospitalier

Bonjour à tous,

Je suis étudiant en 3e année d'internat de pharmacie, issu de la faculté de Pharmacie de Lille et je rédige une thèse intitulée "Préparations de chimiothérapies : quelle(s) méthode(s) de contrôle pour optimiser et sécuriser le circuit ? Analyse technique et économique." C'est dans ce cadre que je vous sollicite afin de collecter des données sur les différentes méthodes de contrôles utilisées en centre hospitalier.

En vous remerciant par avance pour votre participation.

Le questionnaire est constitué de 3 parties, ciblant :

- la structure de votre unité de production de chimiothérapie
- l'activité de votre unité de production de chimiothérapie
- le(s) contrôle(s) des préparations de chimiothérapies mis en place dans votre unité

Il y a 74 questions dans ce questionnaire.

#### Structure

Partie concernant la structure de votre unité de production de chimiothérapie.

[S1]Nom du centre hospitalier \*

Veuillez écrire votre réponse ici :

https://enquetes.univ-lille.fr/index.php/admin/printablesurvey/sa/index/surveyid/268281

1/29

24/08/2023 14:34 Bienvenue sur la Plateforme Enquêtes de l'Université de Lille - Evaluation des méthodes de contrôle des préparations de chi...

[S3]Équipement(s) : \*

● Ajoutez un commentaire seulement si vous sélectionnez la réponse.

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

Isolateur(s) monoposte

Isolateur(s) double-poste

PSM monoposte / hotte(s)

Automate de préparation (décrire la méthode de contrôle associée)

Renseigner le nombre d'équipement(s) correspondant à l'item sélectionné dans la partie commentaire.

#### Activité

Partie concernant l'activité de votre unité de production de chimiothérapie.

[A1]Logiciel de prescription utilisé : \*

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

CHIMIO®

Autre:

Si la réponse est "Autre", détailler le nom du logiciel utilisé.

24/08/2023 14:34 Bienvenue sur la Plateforme Enquêtes de l'Université de Lille - Evaluation des méthodes de contrôle des préparations de chi...

[S2]Personnel nécessaire à l'activité de l'unité de production de chimiothérapie en équivalent temps plein (ETP) : \*

● Ajoutez un commentaire seulement si vous sélectionnez la réponse.

● Veuillez sélectionner au moins une réponse

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

ETP Pharmacien/Interne

ETP PPH

ETP Externe

ETP Coursier

Autre :

Si la ou une des réponse(s) est "Autre", détailler le type de personnel.

Renseigner le nombre d'ETP correspondant à l'item sélectionné dans la partie commentaire.

https://enquetes.univ-lille.fr/index.php/admin/printablesurvey/sa/index/surveyid/268281

2/29

24/08/2023 14:34 Bienvenue sur la Plateforme Enquêtes de l'Université de Lille - Evaluation des méthodes de contrôle des préparations de chi...

[A2]Types de molécules et nombre de préparations par an : \*

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

Cytotoxiques (hors essais cliniques)

Anticorps (hors essais cliniques)

Essais cliniques

Renseigner le nombre de préparation par an correspondant à l'item sélectionné dans la partie commentaire.

#### Contrôle

Partie concernant le ou les contrôle(s) des préparations de chimiothérapies mis en place dans votre unité (contrôles libérateurs exclus).

[C1]Contrôle des préparations de chimiothérapies : \*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Oui

Non

**[C2]Méthode(s) de contrôle des préparations utilisée(s) : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

- Double contrôle visuel in process
- Contrôle analytique (détailler)
- Contrôle gravimétrique (détailler)
- Contrôle visuel assisté par informatique (détailler)
- Dématérialisation
- Contrôle par lunettes de réalité augmentée
- Autre (détailler)

Sélectionner toutes les méthodes de contrôle utilisées dans votre unité

**[C3A]Double contrôle visuel - Traçabilité dans le logiciel de prescription ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

**[C4A]Double contrôle visuel - Durée moyenne de contrôle par préparation en minutes : \***

Veillez écrire votre réponse ici :

**[C5A]Double contrôle visuel - Pourcentage de contrôle par type de molécules : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

- Cytotoxiques (hors essais cliniques)
- Anticorps (hors essais cliniques)
- Essais cliniques

**[C6A]Double contrôle visuel - Type de préparations contrôlées : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Poches
- Seringues
- Diffuseurs

**[C8A]Double contrôle visuel - Personnel nécessaire au contrôle des préparations de chimiothérapie en équivalent temps plein (ETP) : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

- ETP Pharmacien/Interne
- ETP PPH
- ETP Externe
- Autre

**[C10A]Double contrôle visuel - Formation des nouveaux arrivants prévue, si oui décrire l'organisation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, description :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C9A]Double contrôle visuel - Formation initiale, si oui indiquer la durée de formation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, durée :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C12A]Double contrôle visuel - Intérêts et limites de la méthode :**

**[C13A]Double contrôle visuel - Degré de satisfaction : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La note 1 exprime un très faible degré de satisfaction, la note 5 reflète un haut degré de satisfaction

**[C3B]Contrôle analytique - Interface avec le logiciel de prescription ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

**[C4B]Contrôle analytique - Durée moyenne de contrôle par préparation en minutes : \***

Veillez écrire votre réponse ici :

**[C5B]Contrôle analytique - Pourcentage de contrôle par type de molécules : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

Cytotoxiques (hors essais cliniques)

Anticorps (hors essais cliniques)

Essais cliniques

**[C9B]Contrôle analytique - Formation à initiale, si oui indiquer la durée de formation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, durée :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C10B]Contrôle analytique - Formation des nouveaux arrivants prévue, si oui décrire l'organisation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, description :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C6B]Contrôle analytique - Type de préparations contrôlées : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Poches
- Seringues
- Diffuseurs

**[C7B]Contrôle analytique - Besoin en consommables : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, non captifs
- Oui, captifs

**[C8B]Contrôle analytique - Personnel nécessaire au contrôle des préparations de chimiothérapie en équivalent temps plein (ETP) : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

ETP Pharmacien/Interne

ETP PPH

ETP Externe

Autre :

**[C11B]Contrôle analytique - Mise à jour des versions du logiciel : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, en interne
- Oui, externalisée
- Autre

**[C12B]Contrôle analytique - Intérêts et limites de la méthode :**

**[C13B]Contrôle analytique - Degré de satisfaction : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La note 1 exprime un très faible degré de satisfaction, la note 5 reflète un haut degré de satisfaction

**[C3C]Contrôle gravimétrique - Interface avec le logiciel de prescription ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

**[C4C]Contrôle gravimétrique - Durée moyenne de contrôle par préparation en minutes : \***

Veillez écrire votre réponse ici :

**[C5C]Contrôle gravimétrique - Pourcentage de contrôle par type de molécules : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

Cytotoxiques (hors essais cliniques)

Anticorps (hors essais cliniques)

Essais cliniques

**[C6C]Contrôle gravimétrique - Type de préparations contrôlées : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

Poches

Seringues

Diffuseurs

**[C7C]Contrôle gravimétrique - Besoin en consommables : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Non

Oui, non captifs

Oui, captifs

**[C8C]Contrôle gravimétrique - Personnel nécessaire au contrôle des préparations de chimiothérapie en équivalent temps plein (ETP) : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

ETP Pharmacien/Interne

ETP PPH

ETP Externe

Autre :

**[C9C]Contrôle gravimétrique - Formation à initiale, si oui indiquer la durée de formation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Non

Oui, durée :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C10C]Contrôle gravimétrique - Formation des nouveaux arrivants prévue, si oui décrire l'organisation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Non

Oui, description :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C11C]Contrôle gravimétrique - Mise à jour des versions du logiciel : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Non

Oui, en interne

Oui, externalisée

Autre

**[C12C]Contrôle gravimétrique - intérêts et limites de la méthode**

**[C13C]Contrôle gravimétrique - Degré de satisfaction : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

1

2

3

4

5

La note 1 exprime un très faible degré de satisfaction, la note 5 reflète un haut degré de satisfaction

**[C3D]Contrôle visuel assisté par informatique - Interface avec le logiciel de prescription ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Oui

Non

**[C4D]Contrôle visuel assisté par informatique - Durée moyenne de contrôle par préparation en minutes : \***

Veillez écrire votre réponse ici :

**[C5D]Contrôle visuel assisté par informatique - Pourcentage de contrôle par type de molécules : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

Cytotoxiques (hors essais cliniques)

Anticorps (hors essais cliniques)

Essais cliniques

**[C6D]Contrôle visuel assisté par informatique - Type de préparations contrôlées : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

Poches

Seringues

Diffuseurs

**[C7D]Contrôle visuel assisté par informatique - Besoin en consommables : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Non

Oui, non captifs

Oui, captifs

**[C8D]Contrôle visuel assisté par informatique - Personnel nécessaire au contrôle des préparations de chimiothérapie en équivalent temps plein (ETP) : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

ETP Pharmacien/Interne

ETP PPH

ETP Externe

Autre :

**[C9D]Contrôle visuel assisté par informatique - Formation initiale, si oui indiquer la durée de formation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Non

Oui, durée :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C10D]Contrôle visuel assisté par informatique - Formation des nouveaux arrivants prévue, si oui décrire l'organisation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Non

Oui, description :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C11D]Contrôle visuel assisté par informatique - Mise à jour des versions du logiciel : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Non

Oui, en interne

Oui, externalisée

Autre

**[C12D]Contrôle visuel assisté par informatique - Intérêts et limites de la méthode :**

**[C13D]Contrôle visuel assisté par informatique - Degré de satisfaction : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

1

2

3

4

5

La note 1 exprime un très faible degré de satisfaction, la note 5 reflète un haut degré de satisfaction

**[C12E]Dématérialisation - Intérêts et limites de la méthode :**

**[C13E]Dématérialisation - Degré de satisfaction : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

1

2

3

4

5

La note 1 exprime un très faible degré de satisfaction, la note 5 reflète un haut degré de satisfaction

**[C3F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Interface avec le logiciel de prescription ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

Oui

Non

**[C4F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Durée moyenne de contrôle par préparation en minutes : \***

Veillez écrire votre réponse ici :

**[C5F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Pourcentage de contrôle par type de molécules : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

Cytotoxiques (hors essais cliniques)

Anticorps (hors essais cliniques)

Essais cliniques

**[C6F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Type de préparations contrôlées : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Poches
- Seringues
- Diffuseurs

**[C7F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Besoin en consommables : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, non captifs
- Oui, captifs

**[C8F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Personnel nécessaire au contrôle des préparations de chimiothérapies en équivalent temps plein (ETP) : \***

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

ETP Pharmacien/Interne

ETP PPH

ETP Externe

Autre :

**[C9F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Formation à initiale, si oui indiquer la durée de formation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, durée :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C10F]Contrôle par lunettes de réalisation augmentée - Formation des nouveaux arrivants prévue, si oui décrire l'organisation : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, description :

Faites le commentaire de votre choix ici :

**[C11F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Mise à jour des versions du logiciel : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, en interne
- Oui, externalisée

Autre

**[C12F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Intérêts et limites de la méthode :**

**[C13F]Contrôle par lunettes de réalité augmentée - Degré de satisfaction : \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La note 1 exprime un très faible degré de satisfaction, la note 5 reflète un haut degré de satisfaction

**[C3G]Méthode "Autre" de contrôle renseignée à la question C2 - Interface avec le logiciel de prescription ? \***

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

[C4G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Durée moyenne de contrôle par préparation en minutes : \*

Veillez écrire votre réponse ici :

[C5G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2- Pourcentage de contrôle par type de molécules : \*

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

Cytotoxiques (hors essais cliniques)

Anticorps (hors essais cliniques)

Essais cliniques

[C6G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Type de préparations contrôlées : \*

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Poches
- Seringues
- Diffuseurs

[C9G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Formation à initiale, si oui indiquer la durée de formation : \*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, durée :

Faites le commentaire de votre choix ici :

[C10G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Formation des nouveaux arrivants prévue, si oui décrire l'organisation : \*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, description :

Faites le commentaire de votre choix ici :

[C7G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Besoin en consommables : \*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, non captifs
- Oui, captifs

[C8G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Personnel nécessaire au contrôle des préparations de chimiothérapies en équivalent temps plein (ETP) : \*

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent et laissez un commentaire :

ETP Pharmacien/Interne

ETP PPH

ETP Externe

Autre :

[C11G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Mise à jour des versions du logiciel : \*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Non
- Oui, en interne
- Oui, externalisée

Autre

[C12G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Intérêts et limites de la méthode :

[C13G]Méthode "Autre" renseignée à la question C2 - Degré de satisfaction : \*

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

La note 1 exprime un très faible degré de satisfaction, la note 5 reflète un haut degré de satisfaction

Retour

Faites-nous part de votre expérience !

[F]  
Et si c'était à refaire, feriez-vous le même choix ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

Merci pour le temps que vous avez consacré à cette enquête.  
30.07.2023 – 23:59

Envoyer votre questionnaire.  
Merci d'avoir complété ce questionnaire.

### Annexe 3 : Demande de devis auprès des fournisseurs

CH Lens	Demande de devis pour une ZAC contenant 4 postes et produisant 16 500 préparations/an	
2023		
	Date	
	Nom du fournisseur	
	Méthode de contrôle	
TECHNIQUE	Contrôle destructif ?	
	Sensibilité	
	Spécificité	
	Durée de contrôle moyenne par préparation	
	Traçabilité de toutes les étapes <b>de la préparation</b>	
	Traçabilité de toutes les opérations réalisées <b>pour le contrôle</b>	
	Entretien spécifique (exemple décontamination)	
	Impact sur l'environnement de la ZAC (contamination particulaire, microiologique, études diposnibles ?)	
INSTALLATION	Coût d'achat hors consommable (unitaire)	
	Référencement UniHA	
	Coût d'installation	
	Coût de transfert de site si nécessaire	
	Coût de l'interface avec le logiciel de prescription Chimio® si existant	
	Coût de la formation aux changement de versions/évolutions	
	Qualification à l'installation	
	Fréquence de requalification	
UTILISATION	Formation prévue ? oui / non	
	Nombre de personnes pour la formation initiale	
	Coût des consommables par préparation	
	Consommables captifs	
MAINTENANCE	Coût maintenance préventive	
	Coût de maintenance curative	
	Délai d'intervention	
	Hotline / prise à distance	



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom :** CHAÏBI

**Prénom :** Ali

**Titre de la thèse :** Préparations de chimiothérapie :  
Quelle(s) méthode(s) de contrôle pour optimiser et sécuriser le circuit ?  
Analyse technique et économique

**Mots-clés :** Préparation - Chimiothérapies - Contrôle - Sécurisation

---

**Résumé :** Les préparations de chimiothérapies sont des préparations sensibles compte tenu de leur toxicité et de leur stérilité. En y ajoutant l'augmentation de l'activité des unités de production de chimiothérapies favorisée par l'augmentation de l'incidence et la diminution de la mortalité du cancer, il convient de d'optimiser et sécuriser ce circuit. Le contrôle des préparations de chimiothérapies est un moyen essentiel de l'améliorer.

Réglementairement un contrôle doit être mis en place, la responsabilité du pharmacien étant mise en jeu. Cependant, aucune méthode de référence n'est imposée.

Une revue de la littérature des 10 dernières années a été réalisée afin de dresser un état des lieux des différentes méthodes de contrôle et permettre une comparaison.

Cette comparaison a été complétée au moyen d'une approche pratique. Ainsi, 37 centres hospitaliers ont partagé leur retour d'expérience sur la mise en place et l'utilisation des différentes méthodes au travers d'une enquête. De plus, les fournisseurs ont également été contactés afin d'obtenir des informations sur les caractéristiques et les coûts de ces méthodes. A partir de ces résultats, une évaluation des coûts a été réalisée.

En conclusion, chaque méthode présente des intérêts et des limites, le choix se base donc sur l'attente des unités de production en fonction de leur activité. Au CHL, la DrugCam® semble être la méthode la plus adaptée, associée au double contrôle visuel en complément. La prochaine étape sera d'organisation des visites auprès de centres hospitaliers utilisant cette méthode et des rencontres avec le fournisseur afin de confirmer la faisabilité de cette installation.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr Pascal ODOU Pharmacien, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille, CHU de Lille

**Directeur :** Dr Pierre NACHON Pharmacien, PH, Centre Hospitalier de Lens

**Assesseur(s) :** Dr Damien LANNOY Pharmacien, MCU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille, CHU de Lille

Dr Justin COURTIN Pharmacien, PH, CHU de Lille