



**HAL**  
open science

# Étude de faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéonumérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie a usage intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

Gaëlle Le Roch

► **To cite this version:**

Gaëlle Le Roch. Étude de faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéonumérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie a usage intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01411304

**HAL Id: dumas-01411304**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01411304>**

Submitted on 7 Dec 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2016

N°76

Mémoire de Diplôme d'Etudes Supérieures tenant lieu de

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **LE ROCH Gaëlle**

Née le 01 septembre 1986 à VANNES

Le 26 mai 2016 à TOULOUSE

**ETUDE DE FAISABILITE DE L'INSTALLATION D'UN CONTROLE  
VIDEONUMERIQUE POUR LES PREPARATIONS D'ANTICANCEREUX AU  
SEIN DE LA PHARMACIE A USAGE INTERIEUR DE L'INSTITUT  
UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE**

Directeur de thèse :

**Dr. GUILLEMOT Coralie**

Pharmacien Hospitalier

**Jury :**

Mme le Pr. Sylvie CRAUSTE-MANCIET    Pharmacien PU-PH    Président

M. le Dr. Florent PUISSET                      Pharmacien MCU-PH

Mme le Dr. Anaïs GRAND                      Pharmacien PH

Mme le Dr. Marie-Élise LLAU                Pharmacien PH

Mme le Dr. Coralie GUILLEMOT            Pharmacien



## Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail.

Je remercie Madame le Professeur Sylvie Crauste Manciet pour avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Coralie Guillemot, je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et la confiance que tu m'as accordé tout au long de ce travail. Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

A Madame le Docteur Anaïs Grand, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce projet. Merci pour le suivi de ce travail.

A Monsieur le Docteur Florent Puisset, je te remercie pour tes conseils avisés et tes idées. Merci également d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie également Mme le Docteur Marie-Élise Llau pour avoir accepté de participer à mon jury et de juger ce travail. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

Un grand merci à toute l'équipe de l'UPCO et de l'UEC, pour le temps passé avec vous, à vous observer, vous chronométrer. Merci pour la bonne ambiance qui règne au sein de la pharmacie.

A tous les internes que j'ai pu croiser tout au long de mon parcours, merci pour ces bons moments passés ensemble et les conseils de dernière minute.

Pour terminer, je tiens à remercier ma famille pour leur soutien et leurs encouragements malgré la distance. Merci à Céline ma binôme de toujours et à tous mes amis loin et moins loin, je sais que je peux compter sur vos soutiens.

Un merci particulier à Jean-Claude pour son soutien, ses perpétuels encouragements et son amour sans faille, merci de me rendre si heureuse.

# Tables des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Tables des matières</b> .....	<b>3</b>
<b>Index des figures</b> .....	<b>6</b>
<b>Index des tableaux</b> .....	<b>6</b>
<b>Index des annexes</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>10</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>11</b>
<b>Partie I :</b>	<b>Contrôle des préparations</b>
<b>d'anticancéreux injectables</b> .....	<b>13</b>
<i>I Le contrôle des préparations</i> .....	<i>14</i>
I.1 Double contrôle visuel .....	14
I.2 Double contrôle par télésurveillance.....	15
I.3 Contrôle gravimétrique .....	16
I.4 Système d'assistance vidéonumérique.....	17
I.5 Contrôle analytique <sup>4,31,32</sup> .....	18
I.5.1 Spectrophotométrie.....	18
I.5.1.1 Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible .....	20
I.5.1.2 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (IR).....	22
I.5.1.3 Spectrophotométrie Raman .....	26
I.5.2 Chromatographie .....	29
I.5.2.1 Chromatographie liquide haute performance (CLHP).....	29
I.5.2.2 CLHP-FIA .....	31
I.5.2.3 Chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP).....	32
<i>II Comparaison entre les différentes méthodes de contrôle</i> .....	<i>34</i>

II.1	Identification et quantification du principe actif / contrôle de la conformité de la dose et du solvant : .....	35
II.2	Simplicité d'utilisation : .....	35
II.3	Exhaustivité du contrôle / médicaments expérimentaux : .....	36
II.4	Rapidité de l'analyse : .....	36
II.5	Traçabilité : .....	37
II.6	Interface existante : .....	37
II.7	Prélèvement : .....	37
II.8	Etapes supplémentaires : .....	37
II.9	Coût, besoin en matériel, besoin en personnel .....	38
II.10	Choix de la méthode : .....	41
II.11	Conclusion .....	43

**Partie II :** **Contexte de l'étude de faisabilité 44**

<i>I</i>	<i>Présentation de la pharmacie .....</i>	<i>45</i>
I.1	Circuit du médicament .....	45
I.1.1	Prescription .....	45
I.1.2	Préparation.....	46
I.1.2.1	A l'UPCO,.....	46
I.1.2.2	A l'UEC, .....	49
I.1.3	Dispensation.....	50
<i>II</i>	<i>Cahier des charges.....</i>	<i>51</i>
II.1	Spécifications fonctionnelles.....	51
II.2	Performance de la caméra .....	52
II.3	Traçabilité des étapes de contrôle .....	53
<i>III</i>	<i>Présentation du système vidéonumérique DRUGCAM® .....</i>	<i>53</i>
III.1.1	Les supports.....	53
III.1.1.1	Les supports caméra.....	53
III.1.1.2	Le support de présentation .....	54
III.1.2	Les logiciels.....	55
III.1.2.1	Le module DRUGCAM ASSIST® .....	55
III.1.2.2	Le module DRUGCAM CONTROL® .....	56

III.1.2.3	Le module DRUGCAM VIAL LEARNING® .....	57
-----------	----------------------------------------	----

<b>Partie III :</b>	<b>Etude de faisabilité de</b>	
<b>l'installation du contrôle vidéonumérique au sein de la PUI de l'IUCT .....</b>		<b>58</b>
<i>I</i>	<i>Objectifs.....</i>	<i>59</i>
<i>II</i>	<i>Matériels et Méthodes .....</i>	<i>59</i>
II.1	Schéma de l'étude .....	59
II.2	Etude rétrospective et prospective.....	59
II.2.1.1	Etude rétrospective .....	59
II.2.1.2	Etude prospective.....	59
II.2.1.3	Données extraites.....	60
II.3	Modélisation.....	61
II.4	Traitement des données .....	62
<i>III</i>	<i>Résultats.....</i>	<i>62</i>
III.1	Pourcentages de préparations contrôlables .....	62
III.2	Mesure des temps des différentes étapes de préparations et contrôle .....	64
III.2.1	UPCO.....	64
III.2.2	UEC .....	65
III.3	Modélisation de l'impact du contrôle de DRUGCAM® sur la préparations des anticancéreux injectables.....	65
III.3.1	UPCO.....	65
III.3.2	UEC .....	67
<b>Discussion.....</b>		<b>69</b>
<b>Conclusion .....</b>		<b>72</b>
<b>Bibliographie .....</b>		<b>73</b>
<b>Annexes :.....</b>		<b>78</b>

## Index des figures

Figure 1: Principe du spectromètre.....	21
Figure 2: Spectre UV du 5-fluorouracile dans l'eau .....	21
Figure 3: Spectre infrarouge du 5-fluorouracile.....	23
Figure 4: Montage d'un spectromètre à transformée de Fourier .....	24
Figure 5: Montage d'un spectromètre Raman.....	27
Figure 6: Spectre Raman 5-fluorouracile .....	27
Figure 7: Montage d'une CLHP.....	30
Figure 8: Principe de la FIA.....	32
Figure 9: Principe de la CCMHP.....	33
Figure 10: Cotation des méthodes de contrôle .....	42
Figure 11: Sécurisation du circuit des anticancéreux au sein de l'IUCT.....	45
Figure 12: Organisation de l'UPCO.....	47
Figure 13: Circuit de la préparation à l'UPCO.....	48
Figure 14: Organisation de l'UEC.....	49
Figure 15: Circuit de la préparation à l'UEC .....	50
Figure 16:Description des interfaces informatiques.....	51
Figure 17: Supports caméra .....	54
Figure 18: Support de présentation .....	55
Figure 19: Interface DRUGCAM ASSIST® .....	56
Figure 20:Interface module DRUGCAM CONTROL® .....	57
Figure 21:Répartition des préparations par type de conditionnement.....	63
Figure 22:Répartition des préparations par type de services.....	63
Figure 23: Temps cumulés de préparation et de contrôle pour l'ensemble des préparations d'un journée type en hh :mm :ss .....	67

## Index des tableaux

Tableau 1: Comparaison des méthodes d'analyse disponibles sur le marché .....	40
Tableau 2: Cotation des méthodes de contrôle.....	42
Tableau 3: Cartographie des types de préparation à l'UEC et l'UPCO.....	62

## Index des annexes

Annexe 1 : Fiche de fabrication.....	84
Annexe 2 : Chek-list : contrôle préfabrication des médicaments d'essais cliniques.....	85

## Liste des abréviations

5-FU: 5-Fluoro-Uracile

AFNOR: Association Française de NORmalisation

BPP: Bonnes Pratiques de Préparation

CATO®: Computer Aided Therapy for Oncology

CCLIN: Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CCMHP: Chromatographie sur Couche Mince Haute Performance

CHRU: Centre Hospitalier Régional Universitaire

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CHUQ: Centre Hospitalier Universitaire du Québec

CHUSJ: Centre Hospitalier Universitaire de Sainte Justine

CLHP: Chromatographie Liquide Haute Performance

CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

DCI: Dénomination Commune Internationale

DTGS: Deuterated Triglycine Sulfate

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

FIA: Flow Injection Analysis (Injection en Flux Continu)

FIA-DAD : analyse en flux couplée à une détection par barrette de diodes

HAD: Hospitalisation A Domicile

HDJ: Hôpital De Jour

HSCM: Hôpital Sacré-Cœur de Montréal

ICR: Institut Claudius Régaud

IGR: Institut Gustave Roussy

IR: Infrarouge

ISO: Organisation Internationale de la Standardisation

IT: Intrathéchal

IUCT: Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

IW/VRS: Interactive Web/Voice Response System

NaCl: Chlorure de Sodium

N/A: Non Applicable

PA : Principe Actif

PAQ: Programme d'Assurance Qualité

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

PUI: Pharmacie à Usage Intérieur

SC: Sous-cutanée

UBCO: Unité de Biopharmacie Oncologique

UEC: Unité des Essais Cliniques

UPCO: Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

UV: Ultra-Violet

ZAC: Zone à Atmosphère Contrôlée

## Résumé

La Pharmacie à Usage Intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse prépare 95000 anticancéreux par an dont 3 600 préparations de médicaments expérimentaux au sein de ces deux unités de production : l'unité de pharmacie clinique oncologique et l'unité des essais cliniques toutes deux certifiées ISO9001.

Actuellement, la PUI utilise deux méthodes de contrôle :

- Le contrôle analytique qui concerne seulement 30% des préparations d'anticancéreux standards.
- Le double contrôle visuel en entrée et sortie des préparations des médicaments expérimentaux.

Pour se conformer aux Bonnes Pratiques de Préparation, la PUI doit augmenter ce taux de contrôle.

Pour cela, nous avons effectué une revue de la littérature nous permettant d'identifier une méthode de contrôle exhaustive, fiable, rapide, à un faible coût et applicable pour les médicaments expérimentaux. Le contrôle vidéonumérique répond au plus grand nombre de ces critères.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la faisabilité de ce contrôle pour les préparations dans les deux unités en évaluant l'exhaustivité et l'impact sur la productivité.

Nous avons procédé à des recueils rétrospectifs et prospectifs afin de définir un temps moyen et une cartographie des préparations. Puis nous avons modélisé le temps de contrôle par préparation.

74% des préparations de médicaments expérimentaux et 93% de préparations d'anticancéreux standards pourront être contrôlées. D'après la modélisation, le temps du contrôle par DRUGCAM® est coût-efficace.

Ce travail nous a permis de conclure à la faisabilité de l'installation de ce contrôle au sein de notre PUI qui devra être confirmée durant la phase d'installation.

## Introduction

L'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) est l'un des plus grands centres de cancérologie d'Europe. Créé depuis 2 ans, il réunit l'ensemble des spécialités hématologiques du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Toulouse et de l'Institut Claudius Régaud (ICR) et se répartit sur 3 sites : Purpan/ hôpital des enfants, Rangueil/Larrey et Oncopole.

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'IUCT réalise les préparations d'anticancéreux pour l'ensemble des sites de l'IUCT.

L'activité de préparation par an représente :

- 90 000 préparations d'anticancéreux injectables avec autorisation de mise sur le marché,
- 3 600 préparations de médicaments expérimentaux (phases I à III) injectables.

Pour optimiser la gestion de la production et le suivi des protocoles de recherche clinique, la pharmacie est divisée en deux sous-unités :

- L'Unité des Essais Cliniques (UEC) qui gère les essais cliniques *per os*, prépare et dispense les préparations de médicaments expérimentaux fournis par le promoteur.
- L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO) qui s'occupe de la préparation et de la dispensation des produits injectables commercialisés, ainsi que la dispensation des anticancéreux *per os*.

L'activité de pharmacotechnie de l'IUCT (UPCO + UEC) est aujourd'hui certifiée ISO 9001 pour la gestion pharmaceutique des unités de traitements en pratique courante et en essais cliniques d'onco-hématologie.

L'organisation de cette nouvelle unité de production quasi-industrielle va de pair avec une maîtrise parfaite de chaque étape du circuit du médicament. La phase de préparation est la phase la plus à risque d'après Ponsele *et al.*(1) : Il faut en effet le Bon médicament, à la Bonne dose, et la Bonne voie, pour le Bon patient au Bon moment. Actuellement, la PUI utilise deux méthodes de contrôle des préparations injectables :

- Le contrôle analytique qui concerne seulement 30% des préparations d'anticancéreux standards.

- Le double contrôle visuel en entrée et sortie des préparations des médicaments expérimentaux fournis par le promoteur.

Pour se conformer aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)(2) ainsi qu'à la norme ISO 9001(3), la PUI a la volonté d'augmenter ce taux de contrôle des préparations injectables.

Une revue de la littérature a permis de comparer les différentes méthodes de contrôle disponibles sur le marché afin de trouver celle qui nous convenait le mieux.

L'objectif principal est d'étudier la faisabilité de l'installation de cette nouvelle méthode au sein de l'IUCT. Un état des lieux de la production d'anticancéreux dans les deux unités a ainsi été effectué.

Partie I :  
Contrôle des préparations d'anticancéreux injectables

Une préparation, terme désignant le produit fini, doit être réalisée selon les BPP. Ainsi, « une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler » (2). Les BPP précisent les exigences fondamentales relatives aux contrôles sans définir les méthodes de contrôle. Le pharmacien peut s'appuyer sur différents référentiels et notamment les pharmacopées européenne (8ème édition) (4) et française (11<sup>ème</sup> édition) (5) ainsi que les normes AFNOR.

## **I Le contrôle des préparations**

En 2011, Descout *et al.* ont réalisé l'état des lieux des différentes méthodes utilisées en France pour le contrôle des préparations. Sur 30 PUI, 29 ont mis en place au moins une méthode de contrôle dans leur unité. Certains établissements ont couplé plusieurs méthodes de contrôle. La majorité des contrôles ont été réalisées *in process* : 26 contrôles visuels, 4 contrôles gravimétriques, 2 contrôles vidéo. Les contrôles analytiques *post-process* (8 par spectrophotométrie, 4 par Chromatographie) ont été réalisés principalement dans les grosses unités (supérieur à 60 préparations par jour) (6).

Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients. Chaque PUI les choisit en fonction de ses contraintes, équipements et organisation.

### **I.1 Double contrôle visuel**

Le double contrôle visuel est une méthode simple et exhaustive de contrôle *in-process*. Elle ne demande pas de compétence supplémentaire. Le contrôleur vérifie chaque étape critique réalisée par le manipulateur lors de la préparation :

- vérification de la nature du véhicule, du solvant de reconstitution, du volume et du type de poche et de perfuseur,
- identification du produit,
- vérification des numéros de lot et des dates de péremption,
- vérification des volumes (produit, solvant...),
- étiquetage de la préparation au nom du patient.

Le contrôle est tracé sur la fiche de préparation.

Au sein des Hôpitaux Universitaire de Genève, Carrez *et al.* ont comparé le nombre d'erreurs détectées lors de préparations contrôlées par autocontrôle, double contrôle ou système gravimétrique. Malgré un échantillon de petite taille, des tendances se dégagent. Le double

contrôle par une tierce personne a détecté un plus grand nombre d'erreur (2,8%) que l'autocontrôle (1,4%) (7).

Mais ces résultats tendent également à prouver que le contrôle visuel est peu efficace pour les erreurs de volume, en effet, ce contrôle n'a détecté que 2 erreurs sur les 6 véritables (8).

Selon Garnerin *et al.* les difficultés pour le contrôleur sont :

- de maintenir son attention tout en étant occupé à ses propres tâches,
- de lire avec précision les graduations des seringues (9,10).

En conclusion le double contrôle par une tierce personne est une méthode simple et exhaustive mais manque de robustesse et de fiabilité, on ne connaît pas avec certitude le contenu de la poche (11,12). De plus elle est coûteuse en ressource car elle contraint la mobilisation d'au moins une personne supplémentaire pour un nombre limité de préparations.

## **I.2 Double contrôle par télésurveillance**

En France, la PUI de l'hôpital pédiatrique Robert-Debré à Paris a substitué le double contrôle visuel par une caméra qui permet le contrôle à l'extérieur de la salle par l'aide manipulateur (externe en pharmacie). L'occupation de la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) est donc limitée au minimum(13).

Afin de diminuer le risque de contamination de la salle, trois centres canadiens ont mis au point une méthode de contrôle visuel à distance ou télésurveillance. Le centre hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ) et l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) ont équipé les salles de préparation de caméras avec un signal vidéo en continu. Au Centre Hospitalier Universitaire de Sainte-Justine (CHUSJ) et au CHUQ les caméras permettent de visualiser le numéro de lot et la date de péremption, une capture d'image a également été possible au CHUSJ(14). Dans ce dernier centre, Lebel *et al.* ont démontré l'utilité de cette assistance vidéo sur la sécurité du patient. Par exemple, à la suite de trois déclarations d'effets indésirables significatifs chez trois patients ayant reçu la même molécule, l'analyse vidéo *a posteriori* a permis de détecter le fait que ces trois patients avaient reçu le même numéro de lot. Une déclaration au laboratoire a pu être effectuée (15).

En plus de permettre de tracer toutes les étapes de la préparation, cette méthode de contrôle permet de réduire les interruptions dues au double contrôle et ainsi les possibles distractions, sources de potentielles erreurs médicamenteuses.

La télésurveillance permet de réduire le nombre de personnes dans la ZAC, mais reste un double contrôle visuel et est donc peu fiable.

Les contrôles automatisés gérés par des logiciels semblent plus fiables (Limat *et al.*), le taux d'erreur retrouvé pendant la préparation par contrôle humain étant de 0,45% contre 0,19% par une méthode qualitative ou semi-quantitative (16).

### **I.3 Contrôle gravimétrique**

Le principe de ce contrôle repose sur la comparaison du poids final de la préparation au poids théorique tenant compte des :

- poids de la poche,
- poids du perfuseur,
- poids de l'emballage,
- poids de l'étiquette,
- poids de principe actif ajouté.

Pour un contrôle *per process*, la balance peut être positionnée à l'extérieur de l'isolateur, avec une pesée de tout le matériel avant la préparation puis de la préparation finale.

Pour un contrôle *in process*, la balance est positionnée à l'intérieur de l'isolateur ou de la hotte. La pesée à l'intérieur serait plus précise que la pesée à l'extérieur (Lecordier *et al.*) (17).

Cette méthode ne nécessiterait que quelques secondes de manipulation selon Basuyau *et al.* (18).

Martin *et al.* ont comparé la gravimétrie *per process* versus l'analyse par injection en flux continu (FIA). Des écarts de concentration par rapport à la concentration théorique sont retrouvés dans 4% des cas pour la gravimétrie et 11% des cas pour la FIA. Le biais d'homogénéisation de la préparation pour la FIA et l'imprécision de la balance et le flux d'air pour la gravimétrie ont été pris en compte (19).

En effet, la stabilité de la balance peut être gênée par le flux d'air à l'intérieur de l'isolateur ou de la hotte. Pour de petits volumes, la balance n'est parfois pas assez précise. Enfin, chaque changement de fournisseur impose la mesure du nouveau poids du conditionnement (poche, solvant) et de connaître la densité de la molécule pour certaines méthodes de pesées.

Le contrôle gravimétrique peut être informatisé pour assister le manipulateur tout au long de la préparation comme par exemple le système CATO® (Computer Aided Therapy For Oncology). Carrez *et al.* ont comparé ce système au double contrôle visuel. Le système a détecté toutes les erreurs majeures en cours de fabrication ainsi que des erreurs dans toute la phase préalable à la préparation, ce que n'avait pas permis le double contrôle visuel (20). Ces erreurs détectées pendant la préparation ont l'avantage de pouvoir être corrigées immédiatement évitant ainsi une nouvelle préparation en cas de non-conformité.

La pesée est une méthode rapide, simple et quasi-exhaustive mais n'étant pas une méthode qualitative, elle ne permet pas l'identification du médicament, ni du solvant.

#### **I.4 Système d'assistance vidéonumérique**

Le contrôle par assistance vidéonumérique est un contrôle de la préparation *in process* par une caméra située à l'extérieur de la hotte ou de l'isolateur.

En 2009, B. Le Franc, pharmacien au Centre hospitalier de La Rochelle a déposé un brevet attribué en 2011. Un brevet international a également été déposé en 2010. Ce projet innovant est une solution en terme de sécurité, traçabilité et management (21).

Une étude de faisabilité a été effectuée en filmant 40 séquences et en les analysant en aveugle à vitesse accélérée afin de confronter les images à la fiche de fabrication (22). Une analyse des risques a permis de détecter les points critiques et les axes de développement prioritaire du prototype (Chauvet *et al.*) (23).

Pour valider le prototype, la reconnaissance des flacons est évaluée dans un premier temps. 747 flacons de cetuximab, cisplatine ou navelbine sont analysés en conditions réelles. La spécificité (faux-positif) est excellente (100%). En revanche la sensibilité (faux-négatif) est à améliorer. Le temps moyen de détection est estimé à 0.5 seconde (24).

Puis 20 spécialités (soit 4000 détections) ont été testés pour évaluer la robustesse de la reconnaissance des flacons, par Chourbagi *et al.*(25).

Dans un second temps, la détection des volumes de seringues est évaluée. Tout d'abord sur des seringues de 10 ml, 16 positions de pistons réparties pertinemment sur l'ensemble de la seringue sont testées. Chaque position est testée 20 fois. La répétabilité de la méthode est à améliorer mais la variabilité de la détection n'a pas d'impact sur la dose d'après Tron *et al.*(26). Ces données ont permis la commercialisation de la DRUGCAM® en 2014 (27).

Henriquet *et al.*, au centre Paoli-Calmettes à Marseille, ont pu bénéficier de cette avancée technologique et ont testé la détection de petits volumes dans des seringues de 1 ml et 3 ml. Chaque graduation des seringues a été présentée 10 fois soit 1010 volumes testés pour la seringue de 1 ml et 310 pour celle de 3 ml. 99 erreurs ont été détectées. L'erreur relative sur le volume observé était inférieure à 5%. La précision de la détection des petits volumes serait donc fiable (28).

Récemment, ce centre marseillais a également réussi l'identification de quelques flacons d'essais cliniques. Pour certains flacons qui ne comportaient pas suffisamment d'informations sur l'étiquette, seul un contrôle *a posteriori* a permis de valider cette étape(29).

Les produits colorés foncés ne sont pas encore bien détectés (30).

Ce nouveau contrôle de la préparation en temps réel semble fiable et exhaustif mais son utilisation pour les médicaments expérimentaux reste à démontrer. Le temps de détection semble rapide mais l'impact sur le temps de préparation dans une grande unité de reconstitution n'est pas assez décrit dans la littérature.

A l'heure actuelle, le boîtier de la caméra n'est adaptable que sous isolateur et pas encore sous hotte.

## **1.5 Contrôle analytique (4,31,32)**

Le contrôle analytique est un contrôle postproduction. Pour la majorité des contrôles, un prélèvement d'échantillon est nécessaire.

Couder *et al.* a comparé les résultats de dosages analytiques de chimiothérapie obtenus par différents centres français. Les valeurs observées n'ont pas montré de différences significatives que ce soit pour la spectrophotométrie ou pour la chromatographie (33).

### **1.5.1 Spectrophotométrie**

La spectrophotométrie est une méthode qui repose sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'onde. Elle

concerne les spectres de l'ultraviolet (UV) (185-400 nm), du rayonnement visible (400-700 nm) et de l'infrarouge (IR) (700-1500 nm).

L'absorption lumineuse a pour origine l'interaction des photons de la source lumineuse avec les ions ou molécules de l'échantillon.

Le dosage par spectrophotométrie d'absorption repose sur la loi de Beer-Lambert. Cette loi stipule que, lorsqu'une radiation monochromatique traverse un milieu transparent, la décroissance d'intensité est proportionnelle à l'épaisseur du milieu et à l'intensité de la radiation. Il en découle la formule suivante :

$$A = \log(I_0/I) = \log(1/T)$$

A= Absorbance

T=  $I/I_0$  = transmittance

$I_0$ = intensité du rayonnement monochromatique incident

I = intensité du rayonnement monochromatique transmis

Le spectrophotomètre mesure l'intensité I de la lumière passant au travers de l'échantillon et la compare à l'intensité de la lumière passant dans un échantillon de référence contenant le même solvant que celui utilisé pour l'échantillon dans une cuve identique.

En analyse quantitative, on utilise l'équation suivante :

$$A = \epsilon \cdot C \cdot L$$

A= Absorbance

$\epsilon$ = coefficient d'absorption molaire exprimé en  $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$

C=Concentration molaire de la solution exprimé en  $mol \cdot L^{-1}$

L= Longueur de la cuve que traverse le rayon incident exprimé en cm

Pour déterminer la concentration de la solution à analyser, il suffit de connaître le coefficient d'absorption molaire du composé. La longueur de la cuve est connue et l'absorbance est mesurée par le spectrophotomètre.

La loi de Beer-Lambert ne s'applique que si :

- la lumière utilisée est monochromatique,
- les concentrations sont faibles,
- la solution n'est ni fluorescente, ni hétérogène,
- le soluté ne donne pas lieu à des transformations photochimiques,
- le soluté ne donne pas des associations variables avec le solvant.

En pratique, l'identification se fait au moyen de spectre de référence.

### I.5.1.1 Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible

#### *Principe*

Cette technique de spectrophotométrie met en jeu des photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'UV, du visible ou du proche IR. Lorsqu'une molécule isolée absorbe un photon de l'UV/Visible, l'énergie correspondante est captée par un ou plusieurs de ses électrons superficiels. L'énergie captée au cours de l'absorption du photon peut être restituée par divers processus qui se font avec émission de photons.

Les deux grandeurs caractéristiques d'une molécule en spectroscopie UV-visible sont :

- Sa longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\max}$ ) qui correspond à la longueur d'onde la mieux absorbée par la molécule.
- Son coefficient d'absorption ( $\epsilon_{\max}$ ) à  $\lambda_{\max}$  donnée qui est l'aptitude plus ou moins importante à absorber les photons à cette longueur d'onde.

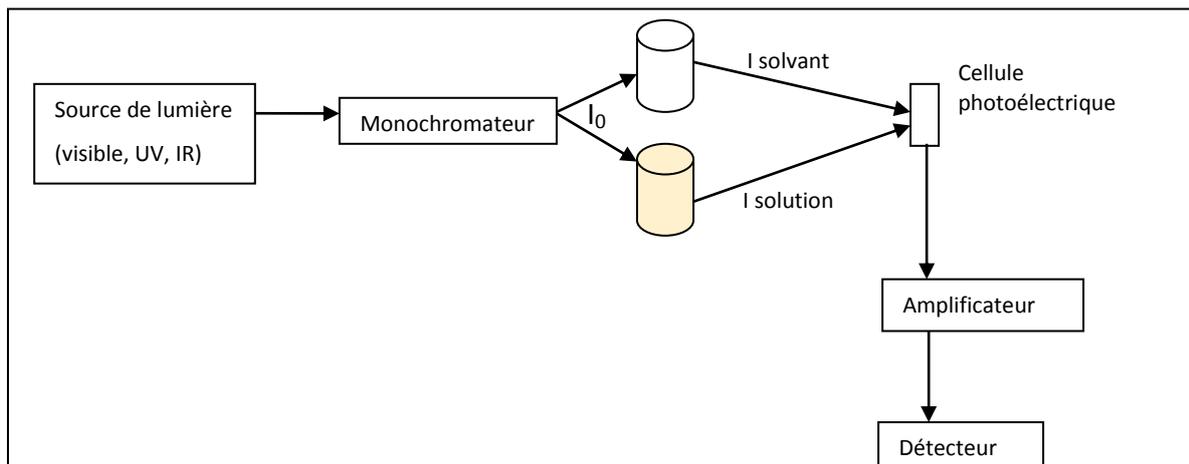
Ces deux valeurs caractérisent un site de la molécule, site dont la structure possède l'aptitude à absorber les électrons UV ou visible. Ce site s'appelle un chromophore.

Le spectrophotomètre est composé de :

- une source lumineuse, souvent une association de 2 lampes : une pour le proche UV (lampe à arc deutérium) et une lampe pour le visible (lampe à incandescence avec filament de tungstène, lampe à arc de xénon : plus courante),
- un support pour l'échantillon,
- un système dispersif : monochromateur pour séparer les différentes longueurs d'onde de la lumière,
- un détecteur qui convertit en signal électrique l'intensité de la radiation lumineuse qui l'atteint (photodiode, photomultiplicateur).

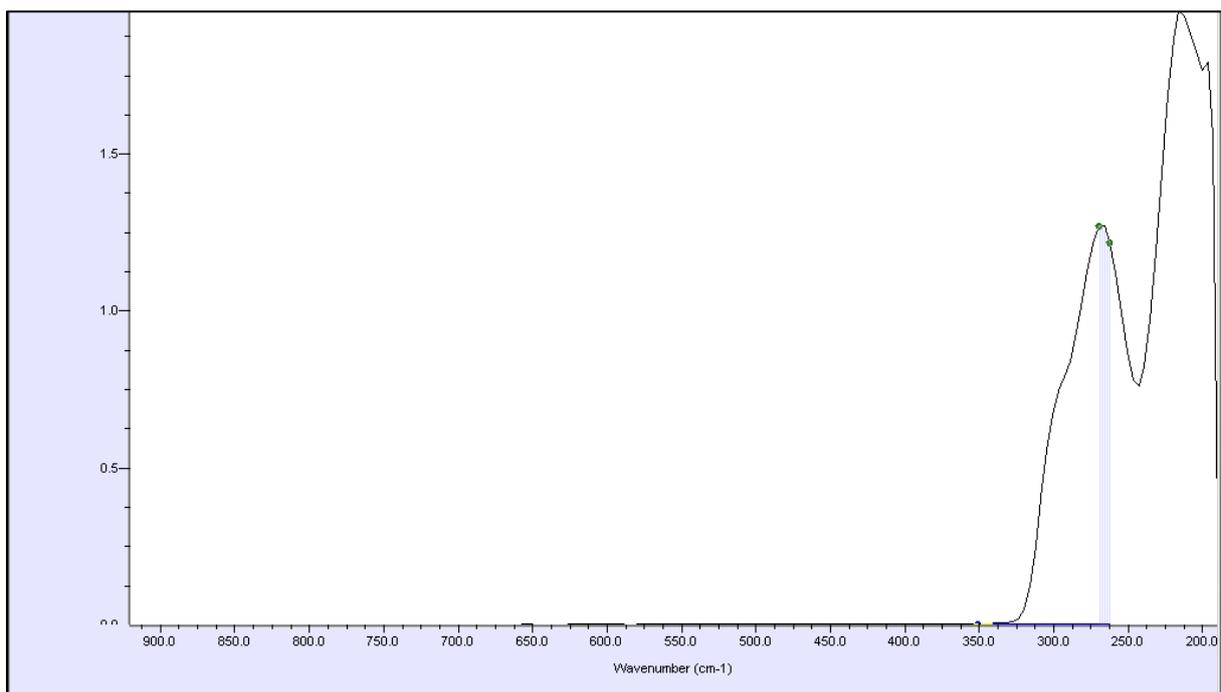
Le principe est illustré dans la figure 1.

FIGURE 1: PRINCIPE DU SPECTROMETRE



La plupart des spectrophotomètres détectent des longueurs d'onde allant de 185 à 900 nm. Le spectre UV-visible est représenté par un graphe qui relie l'absorbance à la longueur d'onde, la figure 2 est un exemple du spectre du 5-Fluorouracile. Les longueurs d'onde des pics d'absorption peuvent être corrélées avec les types de liaisons dans une molécule donnée et sont valides pour déterminer les groupes fonctionnels dans une molécule.

FIGURE 2: SPECTRE UV DU 5-FLUOROURACILE DANS L'EAU



Pour une série de molécules possédant le même chromophore, la position et l'intensité des bandes d'absorption restent sensiblement constantes.

### *En pratique*

Basuyau *et al.* au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen ont utilisé le contrôle gravimétrique et la spectrophotométrie dans l'UV en utilisant comme modèle le 5-Fluorouracile (5-FU) qui possède une absorption intéressante à 265 nm. La concordance entre la concentration prescrite et la concentration dosée après analyse a été très bonne. Les écarts retrouvés étaient dus à des imprécisions lors de la manipulation ou à un sur-remplissage de la poche par le fabricant. Le personnel entraîné a effectué l'analyse en moins de 2 minutes (18).

Récemment un nouveau système de contrôle qualité DrugLog® (Pharmacolog, Uppsala, Suède) basé sur la spectrophotométrie UV-visible a été testé sur les chimiothérapies à l'hôpital de Lille par Feutry *et al.* Ce système a permis une analyse rapide (moins de une minute) et un contrôle précis des molécules. En revanche, sur les treize molécules testées, trois ont été exclues de l'étude en l'absence d'une absorption avant 225 nm (cisplatine, ifosfamide, cyclophosphamide) (34).

Une amélioration de cette méthode existe, le spectre est élargi à l'infrarouge.

#### I.5.1.2 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (IR)

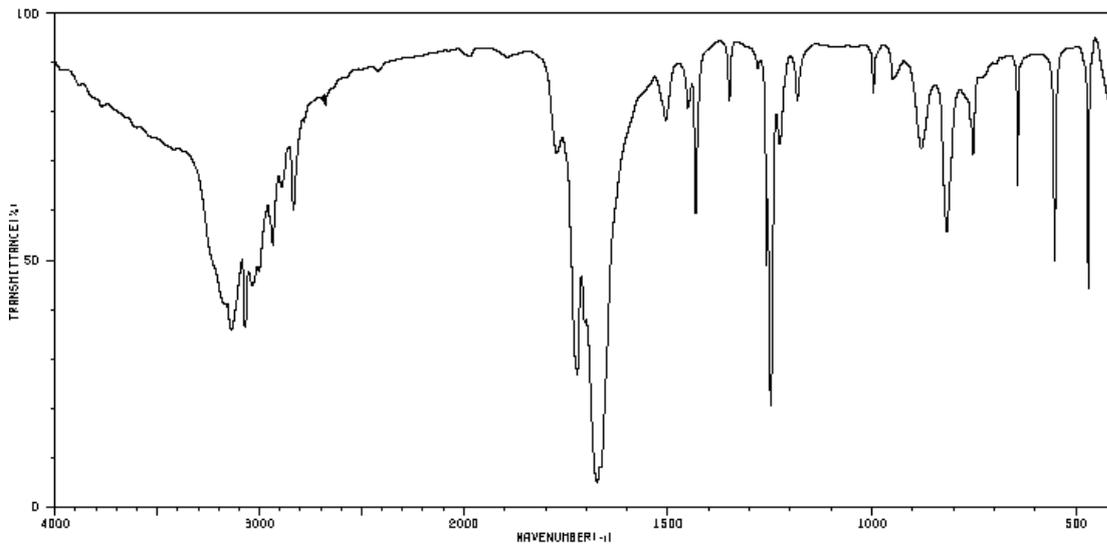
##### *Principe*

Cette technique permet de déterminer la présence de groupement fonctionnel dans les molécules organiques et les structures dans certaines molécules simples.

Dans le proche et le moyen IR, l'absorption de la lumière par la matière a pour origine l'interaction entre les radiations de la source lumineuse et les liaisons chimiques. Les atomes situés aux deux extrémités d'une liaison sont animés d'un mouvement de vibration l'un par rapport à l'autre. Si on irradie ce type de liaison non symétrique par une source lumineuse monochromatique à la même fréquence, il va naître une interaction avec le dipôle électrique de la liaison.

Le spectre IR est représenté par un graphe reportant la transmission en fonction du nombre d'onde (inverse de la longueur d'onde), la figure 3 est un exemple de spectre IR pour le 5-FU. Les molécules possèdent des fréquences spécifiques pour lesquelles elles tournent ou vibrent en correspondance avec des niveaux d'énergie discrets. Chaque pic du graphe est caractéristique d'un certain type de liaison.

FIGURE 3: SPECTRE INFRAROUGE DU 5-FLUOROURACILE



La partie infrarouge du spectre électromagnétique est divisé en 3 régions : le proche IR (2.5-0.7 nm), le moyen IR (25-2.5 nm) et le lointain IR (1000-25 nm).

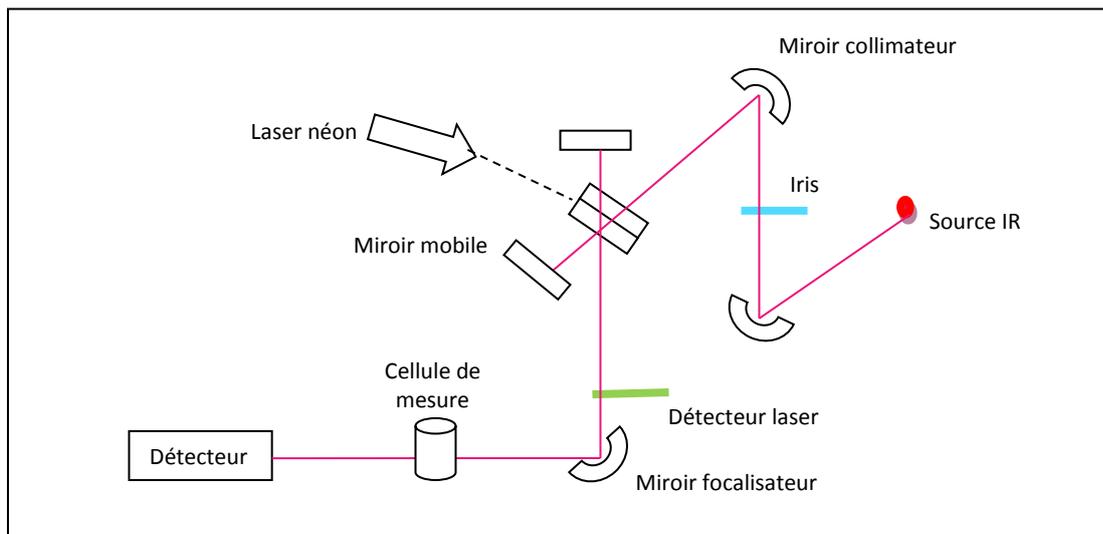
Il existe deux catégories de spectrophotomètre :

- analyseurs spécialisés qui utilisent des filtres ou un monochromateur,
- spectromètre à transformée de Fourier qui réalise une analyse simultanée de toute la bande spectrale.

Le spectromètre à Transformée de Fourier, illustré dans la figure 4, est le plus utilisé car il présente plusieurs avantages :

- meilleur signal au détecteur grâce à un iris qui remplace la fente d'entrée,
- un bruit de fond moindre,
- grande précision de la longueur d'onde calculée,
- meilleure résolution qui est constante sur tout le domaine étudié.

FIGURE 4: MONTAGE D'UN SPECTROMETRE A TRANSFORMEE DE FOURIER



L'identification des composés est facilitée par une comparaison avec une spectrothèque, obtenue à partir de composés dans le même état physique que le composé à identifier. La recherche est une comparaison mathématique du spectre inconnu avec tous ceux de la spectrothèque considérée. Au final, le résultat est un classement des spectres les plus voisins avec un indice de fiabilité pour chacun d'eux.

#### *En pratique*

Un exemple d'automate couplant l'ultraviolet et l'infrarouge et utilisé par certaines PUI pour quantifier les préparations d'anticancéreux est l'automate Multispec® (Microdom Taverny, France). Il a été commercialisé à l'origine pour analyser la teneur en tanins des vins pour en définir leur qualité. Cet analyseur utilisant l'UV-visible couplé à l'IR a gagné de l'intérêt dans le monde médical pour l'identification et le dosage de molécules. Elles sont reconnues par superposition et discrimination de spectre de référence. Pour chaque préparation analysable, 1,2ml d'échantillon sont prélevés et mis dans un flacon en verre (vial). Ce vial est placé dans le carrousel de l'analyseur où son contenu est prélevé par l'auto-injecteur. L'échantillon est ensuite détecté par une barrette de diodes pour l'UV-visible et par un détecteur DTGS (Deuterated Triglycine Sulfate) pour l'infrarouge. Enfin les données sont traitées par un logiciel d'acquisition et de quantification.

Dans l'optique de trouver une méthode de dosage simple, rapide et répétable, Lelièvre *et al.* ; au CHU de Rouen ont choisi cet appareil. L'analyse était rapide (90 secondes) et répétable. Mais trois types de limites ont été retrouvés :

- limites quantitatives : il était impossible de faire face à une densité optique inférieure à trois fois le bruit de fond pour une limite basse et supérieure à deux fois pour des limites plus élevées .
- limites de détection : pas de signal à une longueur d'onde inférieur à 204 nm.
- limites de dosage :
  - le volume de l'échantillon de 1,2ml était conséquent pour les petits volumes (bolus, pédiatrie, intrathécale).
  - la variation de 15% de la concentration théorique dans 4,5% des cas, due à une mauvaise homogénéisation (manipulateur dépendant, produit visqueux, rinçage de la seringue).
  - La variation de 15% de la concentration théorique suite à des procédures de reconstitution de poudre : temps de dissolution, expansion du volume (cyclophosphamide, gemcitabine),
  - la nécessité de la formation du personnel a été mise en avant avec des mesures correctives concernant la reconstitution, l'homogénéisation et la technique d'échantillonnage (35).

Au CHU de Metz, Camus et al. ont détecté d'autres contraintes. L'importation manuelle des formules des préparations et des résultats des dosages rajoute une étape supplémentaire, chronophage et source de risque. De plus après ce long travail d'appropriation, des carences dans le manuel utilisateur fourni par le fabricant sont constatées :

- absence de définitions claires des termes importants et techniques (librairie, bibliothèque, paramètre des étalonnages),
- absence d'explications sur les liens dynamiques entre les différents fichiers actifs,
- principe de fonctionnement,
- description des sources d'erreur possible à chaque étape (36,37).

Dans sa thèse, Aubert J. a analysé l'acquisition et la mise en place d'un automate de contrôles analytiques des préparations injectables de cytotoxiques dans l'unité de biopharmacie oncologique (UBCO) à l'hôpital de Tours. Les premiers tests ont été effectués sur le 5-Fluorouracile puis étendus à toute la gamme des produits cytotoxiques. Il en a résulté l'importance de maintenir un contrôle visuel pour chaque préparation et d'autant plus pour les anthracyclines et les anticorps monoclonaux. En effet, dans un cas sur deux la doxorubicine était reconnue comme une autre molécule telle que l'épirubicine, et dans un

cas sur trois la daunorubicine était mal reconnue (épirubicine, doxorubicine). D'autre part il existait un croisement des anticorps : dans 10% des cas le rituximab était reconnu comme trastuzumab et l'inverse était vrai dans 16% des cas. L'appareil possédait également des limites de détection à de faible concentration, par exemple une concentration de cisplatine inférieure à 0.1mg/ml n'est pas reconnue. Enfin la vincristine dans du glucose ne peut être dosée car le produit de dégradation du glucose absorbe à la même longueur d'onde (38).

Suite à un pourcentage de reconnaissance très insuffisant (35%) et à l'augmentation croissante de l'utilisation des anticorps monoclonaux, l'équipe de Bazin au CHU de Créteil a constitué sa propre bibliothèque spectrale. Grâce à la discrimination entre anticorps par leur formulation des excipients, cet hôpital a contrôlé 100% des anticorps disponible au livret (39).

Ces différentes contraintes n'ont malheureusement pas été prises en compte, et la société a arrêté de commercialiser le Multispec®. Aujourd'hui une plateforme d'échange d'informations en ligne permet aux centres ayant acquis le Multispec® d'améliorer leur technique.

Actuellement ce système tend à être remplacé dans les PUI par le QC Prep®, un système de spectrométrie d'absorption UV couplé à un système de spectrométrie d'émission Raman.

### I.5.1.3 Spectrophotométrie Raman

#### *Principe*

C'est une méthode d'analyse fondée sur la diffusion de la lumière par une substance soumise à un rayonnement lumineux monochromatique de grande intensité (généralement fourni par une source laser) et sur l'analyse des déplacements de fréquence dans le spectre de diffusion (principe de la diffusion lumineuse inélastique).

La spectrométrie de Raman est complémentaire de la spectrométrie infrarouge car elle repose également sur l'étude des vibrations moléculaires au sein d'un matériau. La spectrométrie de Raman est une technique particulièrement sensible pour les liaisons non polaires (par exemples les liaisons C-C simples ou multiples), mais moins sensible pour les liaisons polaires.

Nb : l'eau qui possède un puissant spectre d'absorption dans l'infrarouge, est un médiocre diffuseur Raman et constitue de ce fait un solvant bien adapté pour cette technique.

Appareillage :

- une source de lumière monochromatique, généralement laser, dont la longueur d'onde peut se situer dans l'ultraviolet, le visible ou le proche infrarouge,
- des éléments d'optique (lentilles, miroirs ou éléments à fibre optique) permettant de diriger la lumière incidente et de capter la lumière diffusée par l'échantillon,
- un dispositif optique (monochromateur ou filtre),
- un système dispersif (monochromateur à prisme ou à réseau),
- un détecteur (généralement un tube photomultiplicateur).

Ce montage est illustré par la figure 5 et un exemple de spectre est présenté dans la figure 6.

FIGURE 5: MONTAGE D'UN SPECTROMETRE RAMAN

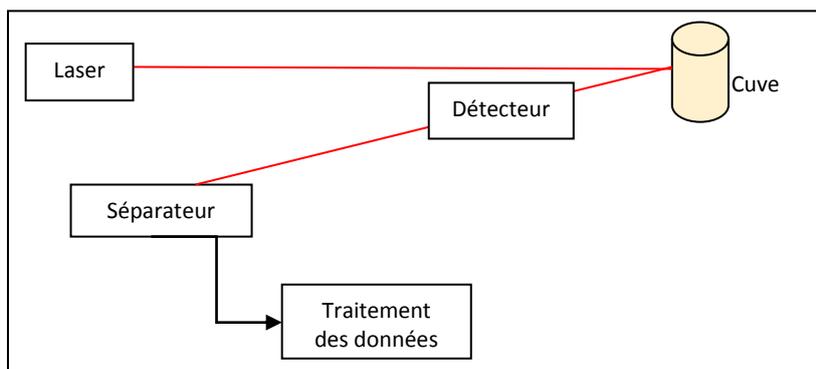


FIGURE 6: SPECTRE RAMAN 5-FLUOROURACILE



Avantages théoriques :

- méthode non destructive, non instructive,

- facilité de mise en œuvre : temps de préparation court, faible quantité d'échantillon (1µg),
- couplage possible avec d'autres méthodes analytiques,
- la présence d'eau n'est pas gênante,
- utilisation en cellule de verre possible,
- les échantillons peuvent être utilisés sous n'importe quelle forme, sans être dilués ni altérés.

Inconvénients :

- émission du corps noir (par échauffement de l'échantillon),
- fluorescence (qui interfère dans la détection du signal Raman, beaucoup plus faible),
- réactions photochimiques (décomposition des substances colorées).

Le spectromètre à transformée de Fourier permet d'éviter certains inconvénients:

- pas de problème de fluorescence car la raie excitatrice est peu énergétique,
- les substances colorées ne risquent pas de se décomposer,
- l'analyse est plus rapide.

### *En pratique*

Certaines PUI utilisent le QC Prep® (Conseil Equipement Contrôle Analyse) qui est la méthode de contrôle actuellement mise en place à l'IUCT. Elle couple un spectromètre d'absorption UV-visible et un spectromètre Raman équipé d'un laser. Il est plus spécifique que le Multispec®, le temps d'analyse est rapide (90 secondes) et il permet une analyse qualitative et quantitative.

Chouquet *et al.*, à l'hôpital Armand Trousseau à Paris, ont analysé par le QC Prep® 87% de la production d'anticancéreux de leur unité. (40).

A l'IUCT seulement 30% des préparations d'anticancéreux sont contrôlées par cette méthode.

Une technique utilisant la spectroscopie Raman de façon non intrusive est en cours de développement à l'hôpital Necker à Paris par l'équipe de Bourget. Cette technique a pour principal intérêt de respecter l'intégrité de la préparation. Elle est aussi rapide que les autres méthodes spectrométriques (environs 2 minutes). Le contrôle de l'échantillon s'est effectué directement grâce à une source d'énergie qui est un laser émettant dans le proche

infrarouge à 785 nm. Les premiers essais ont comparé le dosage de l'ifosfamide par cette technique par rapport à une méthode CLHP-UV. Les résultats ont été concluants (41–44).

Cette méthode a également été testée positivement sur les diffuseurs de 5-fluorouracile par Delis *et al.*, l'équipe a trouvé des résultats positifs pour différencier les anthracyclines (45).

Mais une étude nantaise menée par Barin *et al.* a trouvé un résultat opposé : l'épirubicine et la doxorubicine avaient un spectre identique (46).

Au CHU de Lyon, He *et al.* ont testé la spécificité du QC Prep® pour l'identification et le dosage pré-libératoire des préparations des anthracyclines et a retrouvé le même problème, les spectres présentent de trop grandes similitudes (47).

Cette méthode répond à la problématique de l'intégrité de la préparation, mais les contraintes spectrométriques sont toujours présentes.

### **1.5.2 Chromatographie**

La chromatographie est un procédé de séparation des constituants présents dans des mélanges variés. Elle sert en analyse pour identifier et quantifier des composés au sein d'échantillons divers. Elle peut se diviser en 3 étapes :

- on immobilise dans une colonne un solide qui compose la phase stationnaire,
- on place au sommet un petit volume de l'échantillon à séparer,
- on force cet échantillon à travers la colonne au moyen de la phase mobile afin d'entraîner ses différents constituants. Le but étant de séparer les composés en fonction de leur vitesse de migration.

Chaque séparation effectuée donne lieu à un chromatogramme. Il correspond au tracé des variations de composition de la phase éluée au cours du temps.

#### **1.5.2.1 Chromatographie liquide haute performance (CLHP)**

##### ***Principe***

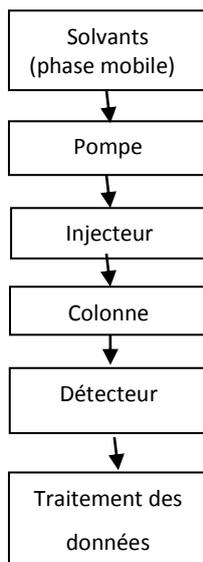
Elle repose sur des interactions entre le soluté et des sites actifs fixes de la phase stationnaire.

Une chaîne de CLHP, illustrée par la figure 7, est composée de 5 blocs :

- Une pompe avec un débit non pulsé et stable qui permet de forcer le passage de la phase mobile à travers la colonne.

- Un injecteur qui permet l'injection d'un volume précis de l'échantillon en tête de colonne dans un temps le plus bref possible.
- Une colonne souvent composée d'un tube en acier composé de la phase stationnaire et d'une phase mobile de polarité inverse. La phase stationnaire est composée de petites particules rigides de faible dispersion (billes poreuses de polymère, billes à film poreux, particules de silice totalement poreuses). Concernant la phase mobile, son pouvoir d'éluion augmente avec la polarité du solvant.
- Un détecteur qui suit l'évolution de la phase mobile à la sortie de la colonne. La majorité des détecteurs répondent à une propriété physique ou chimique particulière du soluté : c'est le cas des spectrophotomètres, fluorimètres et détecteurs électrochimiques.
- Un enregistreur de données associé à un système de traitement informatique qui permet d'avoir un chromatogramme.

**FIGURE 7: MONTAGE D'UNE CLHP**



### **En pratique**

Watt *et al.*, à l'hôpital de Tours, ont mis en place un programme de contrôle qualité sur le 5-fluorouracile qui se divise en 3 étapes :

- le contrôle visuel de toutes les préparations en fin de reconstitution (absence de particules, limpidité),
- le contrôle du poids de toutes les poches en fin de préparation,
- le dosage de 5-FU dans les poches, diffuseur, cassette pour pompe par chromatographie haute performance.

Pour les poches, le prélèvement de 0,2ml s'est fait après homogénéisation. Pour les cassettes et les diffuseurs, la dilution s'est faite dans une seringue de 50 ml qui a été prélevée après homogénéisation, puis le reste a été injecté dans le diffuseur ou la cassette. Les premiers dosages ont présenté un écart de concentration supérieur à 30% car la technique de prélèvement n'était pas optimale. Il persistait également le problème de la détermination de la concentration théorique du 5-FU par méconnaissance du volume exact. En effet, chaque changement de fournisseur impose la mesure du nouveau poids et du nouveau volume du conditionnement. Le délai moyen d'obtention du résultat étant de 4 heures, l'administration était souvent terminée (48).

Au CHU de Bordeaux, Delmas *et al.* ont développé une technique de CLHP plus rapide (3 minutes 30 secondes), spécifique, quantitative et qualitative. L'échantillon prélevé de 100 µl n'a pas eu d'impact significatif sur la concentration finale de la préparation. Le système a été équipée de 6 colonnes dont 4 ont été utilisées pour le dosage par CLHP couplée à un détecteur UV-visible et barrette de diode. Cette méthode a été rapide mais contraignante. Tous les matins les colonnes ont été pré-remplies avec leur phase mobile spécifique, et tous les soirs elles ont été rincées et conservées toute la nuit dans une solution. Avant l'analyse, la colonne a été équilibrée rapidement en 2-3 minutes après chaque changement de méthode. Chaque phase mobile a été étudiée pour réduire au maximum le temps de rétention et ainsi avoir un résultat plus rapide. Une cinquième colonne a été réservée pour les analyse par injection en flux continu (FIA) qui est une méthode d'analyse plus rapide (1 minute) car elle ne nécessite pas d'équilibration de la colonne entre chaque méthode (49).

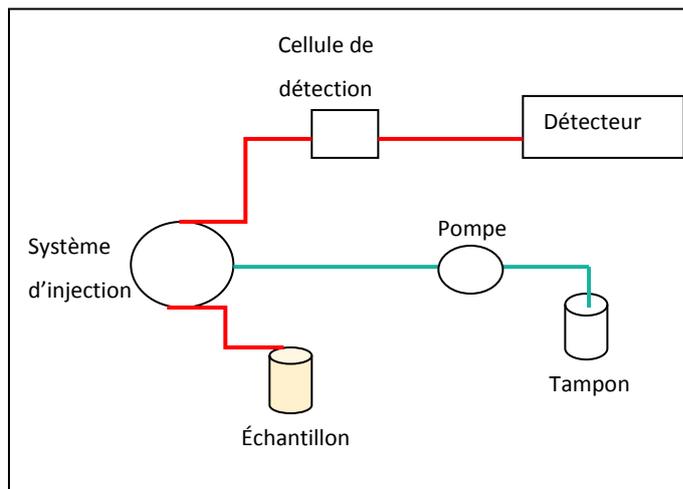
### I.5.2.2 CLHP-FIA

#### *Principe*

« L'analyse par injection en flux continu (FIA) est une technique automatique, simple et rapide. Un petit volume (de l'ordre du µL) d'une solution échantillon est injecté dans un fluide en mouvement et transporté vers un détecteur qui enregistre les variations d'un paramètre physico-chimique de l'échantillon » (50).

Ce principe est illustré par la figure 8.

FIGURE 8: PRINCIPE DE LA FIA



### En pratique

Au CHU de Bordeaux, la FIA a permis de réduire le temps d'analyse à une minute selon Delmas *et al.* Elle a eu l'avantage de pouvoir différencier rapidement la daunorubicine et la doxorubicine qui ont des structures chimiques très proches et sont difficilement dosables rapidement en CLHP. En couplant la CLHP-UV-diode et la FIA le CHU de Bordeaux a dosé 21 principes actifs ce qui a représenté 80% de leur production (49).

Au CHU de Nancy, Delis *et al.* ont effectué le contrôle libératoire des préparations d'anticancéreux par une méthode d'analyse en flux couplée à une détection par barrette de diodes (FIA-DAD). Ils ont contrôlé 55% de leur production (45).

Les limites retrouvées aux CHU de Bordeaux et Nancy sont les mêmes :

- impossibilité de discriminer certaines molécules entre elles (vindésine/vinblastine, ifosfamide/cyclophosphamide, sels de platine),
- l'étoposide, la gemcitabine et le melphalan possèdent des excipients qui interfèrent avec les méthodes spectroscopiques,
- le contrôle des préparations à base d'anticorps monoclonaux est impossible,
- Les pompes portables, les cassettes ne sont pas analysables.

### I.5.2.3 Chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP)

#### Principe

Cette technique complémentaire de la CLHP possède le même principe de séparation.

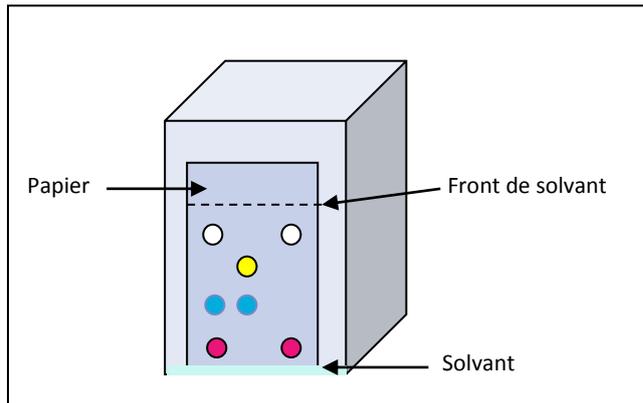
Elle se déroule en 3 étapes :

- dépôt de l'échantillon en solution diluée, manuellement ou automatique, sur une plaque à base de gel de silice qui compose la phase stationnaire,

- développement de la plaque introduite dans une cuve qui contient la phase mobile. Cette phase mobile migre par capillarité à travers la phase stationnaire sèche entraînant les constituants à séparer à des vitesses différentes,
- révélation post-chromatographique grâce à une lampe UV ou sous l'optique d'un densitomètre.

La figure 9 illustre le principe de cette méthode.

**FIGURE 9: PRINCIPE DE LA CCMHP**



Chaque composé est défini par son facteur de rétention qui est défini par la migration du soluté par rapport au solvant de la phase mobile.

### **En pratique**

L'institut Gustave Roussy (IGR) a installé au printemps 1998 une CCMHP (ou HTPLC en anglais : High Performance Thin Layer Chromatography). Ce système est devenu performant en 2001 et rentre dans le cadre d'un programme d'assurance Qualité (PAQ). L'appareil est composé :

- d'une chambre de développement pour l'optimisation des phases mobiles,
- d'une chambre de migration,
- d'un densitomètre,
- d'un microordinateur

Le dépôt a été automatique par pulvérisation, calibré et reproductible. Le développement a été obtenu en 10 minutes. La lecture s'est faite par absorption-réflexion ou fluorescence-réflexion grâce à un module densitométrique programmable assurant une lecture optique en multi longueur d'onde. Ce contrôle qualité en postproduction étant long, il ne permet pas d'éviter l'administration de préparations non-conformes. Actuellement le système est utilisé pour le contrôle de lots de fabrication dont la concentration est contrôlée et qui ne sont

libérés qu'après visa du laboratoire de contrôle (Bourget *et al.*)(51). En 2006, 39 molécules ont été dosées (30 par HTPLC et 9 par HPLC). Le coût a varié de 2.98€ (HTPLC) à 5.25€ (HPLC) selon Paci *et al.*(52).

Afin de se conformer aux BPP ainsi que pour répondre aux exigences de la norme ISO9001, la PUI a la volonté d'augmenter son taux de contrôle (actuellement de 30% pour les préparations d'anticancéreux standards).

Une évaluation des différentes méthodes disponibles sur le marché a été effectuée afin de pouvoir comparer et choisir une méthode:

- permettant un contrôle fiable, sensible, rapide et le plus exhaustif possible des préparations.
- applicable à l'ensemble des préparations : médicaments expérimentaux et commercialisés.

## **II Comparaison entre les différentes méthodes de contrôle**

Pour trouver une méthode plus adaptée aux besoins des deux unités, une comparaison des différentes méthodes d'analyse a été entreprise.

Une première séparation des méthodes a été effectuée :

- Le contrôle *in process* en cours de préparation (double contrôle visuel, contrôle gravimétrique, contrôle vidéonumérique) qui permet un contrôle des différentes étapes de fabrication et d'intercepter d'éventuelles erreurs.
- Le contrôle analytique (spectrophotométrie, chromatographie) qui permet un contrôle sur le produit fini mais qui souvent, nécessite un prélèvement de la poche.

Puis les avantages et les inconvénients de chaque méthode ont été identifiés :

- Avantages :
  - identification du principe actif,
  - quantification du principe actif,
  - contrôle de la conformité de la dose,
  - contrôle de la conformité du solvant,
  - simple d'utilisation,
  - processus en temps réel,

- exhaustivité (contrôle de toutes les préparations y compris celles de médicaments expérimentaux),
  - rapidité de l'analyse,
  - traçabilité,
  - méthode interfaçable avec les logiciels de prescription.
- Inconvénients :
- prélèvement,
  - étape supplémentaire dans le processus de production (nécessité d'apposer un code barre, calibration),
  - besoin en matériel (vials, solvant),
  - besoin en personnel,
  - méthodes coûteuses,
  - formation.

### **II.1 Identification et quantification du principe actif / contrôle de la conformité de la dose et du solvant :**

Toutes les méthodes permettent le contrôle de la conformité de la dose, c'est l'une des bases du contrôle selon la règle des 5B (Bon médicament, à la Bonne dose, et la Bonne voie, pour le Bon patient au Bon moment).

Les méthodes analytiques contrôlent le produit final et permettent ainsi une identification et une quantification du principe actif (PA) par dosage. Pour les méthodes *in process*, la dose est contrôlée indirectement par le contrôle de la molécule et du volume injecté mais la concentration finale reste inconnue.

Toutefois, même si les méthodes analytiques dosent le principe actif dans la préparation finale, elles ne sont pas toutes capables d'identifier le solvant, seul le QC Prep® permet d'identifier le solvant. Pour les méthodes *in process*, le contrôle de la conformité est réalisé.

### **II.2 Simplicité d'utilisation :**

Le double contrôle visuel ne nécessite pas de formation particulière. Il est le contrôle le plus simple à mettre en place. Les systèmes gravimétriques et vidéonumérique nécessitent de se familiariser avec la balance ou le matériel numérique ainsi qu'au logiciel associé, mais restent relativement accessibles.

Les méthodes analytiques sont plus complexes à mettre en place. Elles exigent des connaissances techniques en chimie analytique (temps de rétention, longueur d'onde maximale...). Puis la calibration des appareils et la mise au point du dosage sont chronophages et demandent des connaissances particulières. Ces méthodes sont en général installées au sein d'un laboratoire de contrôle avec du personnel dédié.

### **II.3 Exhaustivité du contrôle / médicaments expérimentaux :**

Le double contrôle visuel à l'avantage de pouvoir être appliqué à tout type de préparations, y compris celles d'essais cliniques, mais comme décrit précédemment, il n'est pas fiable à 100%.

La gravimétrie peut en théorie tout contrôler. Mais pour les petits volumes, cette méthode est peu fiable.

Le contrôle vidéonumérique, récemment mis sur le marché semble être exhaustif au vu des derniers résultats (25,28). La reconnaissance des flacons d'essais cliniques semble réalisable (29). Mais ces données restent à évaluer à grande échelle.

Les méthodes analytiques ne peuvent pas être exhaustives. Certaines molécules n'absorbent pas à la bonne longueur d'onde pour pouvoir être détectées. D'autres sont trop retenues dans la phase stationnaire et sortent trop tard pour être détectées. Enfin, d'autres molécules ont des spectres trop semblables pour pouvoir être discriminées entre elles, comme l'exemple des anticorps vu présenté dans la thèse de J.Aubert (38). De plus un dosage analytique des préparations d'essais clinique n'est pas envisageable car il faut un échantillon de matière première pour établir une référence.

### **II.4 Rapidité de l'analyse :**

La pharmacie de l'IUCT produisant l'ensemble des chimiothérapies de l'Hôpital de Toulouse et de l'ICR, la rapidité du contrôle libérateur est nécessaire. De ce fait les méthodes analytiques de plus de 10 minutes sont exclues : CCMHP et HPLC.

Le double contrôle visuel ne rajoute pas de temps s'il est déjà mis en place, ce qui n'est pas le cas à la PUI. La gravimétrie et le contrôle vidéonumérique permettent un contrôle en temps réel.

Pour les méthodes analytiques libératoires, la préparation finale est mise en quarantaine le temps du contrôle de l'échantillon qui est souvent de l'ordre de 2 minutes. Il faut également rajouter le temps de prélèvement de l'échantillon. Enfin, il faut prendre en considération le

temps de stérilisation, de re-prélèvement et de second dosage si le premier échantillon est non conforme.

### **II.5 Traçabilité :**

Pour être conforme avec les référentiels (53), il est important de pouvoir avoir une traçabilité de la préparation.

Hormis les signatures de la fiche de préparation par le manipulateur et la personne qui effectue le contrôle, la traçabilité est limitée lors du double contrôle visuel.

Pour les méthodes analytiques, le fichier d'enregistrement ainsi que les spectres sont conservés. Cela est également le cas pour la gravimétrie.

Pour les contrôles assistés de gravimétrie et vidéonumérique, des fichiers PDF sont conservés un certain temps sur un serveur.

D'un point de vue médico-légal un enregistrement informatique ou un spectre aura plus d'impact qu'un contrôle visuel.

### **II.6 Interface existante :**

Les prescriptions étant établies sur un logiciel Chimio®, il est plus pratique et sécuritaire d'avoir une interface qui permet la communication entre ce logiciel et le logiciel de contrôle. Malheureusement, du fait de la multiplicité des méthodes et logiciels de contrôle, peu d'interfaces sont disponibles. Seuls les systèmes gravimétrie et vidéonumérique possèdent cette interface, et elle n'est pas forcément complète. Pour les autres méthodes, la création d'un fichier « maison » comporte un risque d'erreur de retranscription.

### **II.7 Prélèvement :**

Le prélèvement de la préparation présente plusieurs inconvénients : la perte de l'intégrité de la préparation et le risque de contamination extérieure de la préparation par fuite du prélèvement et d'exposition du manipulateur si le prélèvement se fait à l'aide d'une aiguille. Hormis la spectrométrie Raman non intrusive, toutes les méthodes analytiques nécessitent cette étape à risque.

### **II.8 Etapes supplémentaires :**

Certaines méthodes nécessitent une étape supplémentaire qui ajoute du temps de manipulation, du temps de préparation et/ou du temps de libération.

C'est le cas de la gravimétrie qui nécessite le ré-étiquetage des flacons de principe actif par un code barre pour l'identification du principe actif. Cette étape supplémentaire implique des ressources humaines supplémentaires et présente un risque d'erreur d'étiquetage et donc de mauvaise identification du principe actif.

Le Qc Prep® et l'HPLC-FIA nécessite d'apposer des codes-barres sur les vials de prélèvement. Cette étape nécessite du temps de manipulation.

## **II.9 Coût, besoin en matériel, besoin en personnel**

L'application d'une méthode de contrôle au sein d'une unité nécessite un investissement : l'achat, les ressources humaines pour le développement et l'utilisation en routine, le matériel pour le dosage, la maintenance. Pour amortir les dépenses de l'acquisition, nous avons choisi une période de 7 ans pour pouvoir comparer le coût des différentes méthodes.

- Le double contrôle visuel n'engendre pas de dépense en matériel. En revanche il demande un budget en ressource humaine assez conséquent. Pour un double contrôle visuel optimal il faut compter 1 contrôleur pour 2 manipulateurs maximum, soit pour l'UPCO 3 contrôleurs et 1 pour l'UEC. Un équivalent temps plein Préparateur en Pharmacie Hospitalière (PPH) est d'environ 45 000 € par an, soit une dépense de 180 000€ par an pour le double contrôle visuel.
- Pour le contrôle gravimétrique, l'acquisition de la balance nécessite un investissement de 20 000€. L'UPCO possède 8 postes de manipulations et l'UEC possède 2 postes soit un coût d'acquisition de 200 000€. Un temps préparateur sera nécessaire pour la mise en place. Il faut ajouter à cela un temps plein PPH supplémentaire pour le ré-étiquetage des flacons par un code barre. Il n'y a en revanche pas de matériel supplémentaire nécessaire. La moyenne du coût sur 7 ans, pour le contrôle gravimétrique est estimé à 80 000 € / an.
- Pour le contrôle vidéonumérique le coût pour 8 postes à l'UPCO et 2 postes à l'UEC engendre un coût d'acquisition et de maintenance sur 7 ans de 712 000€. Un temps pharmacien, 68 000€, pour le développement de la méthode est nécessaire. Il n'y a pas de coût matériel supplémentaire. La moyenne du coût sur 7 ans, pour le contrôle vidéonumérique est estimé à 110 000€ / an.
- Le QC Prep® est un appareil couteux à l'acquisition, 80 000€ /appareil, 2 postes suffiraient pour contrôler les préparations standards injectables qui peuvent l'être. Le

contrôle analytique à l'UEC est impossible. L'UPCO possède déjà un QC Prep®. Ainsi pour augmenter le taux de préparations contrôlées par cette méthode, un appareil supplémentaire serait nécessaire. Un temps pharmacien serait également indispensable pour la mise en place, et un temps technicien supplémentaire, 33 000€ / an, permettra la libération des poches. Il faut également compter le coût du matériel : les vials, les seringues de prélèvements et les solvants de nettoyage. Le coût matériel est estimé à 2€ par analyse. L'UPCO effectuant 90 000 préparations par an, contrôlant 30% de sa production, le coût matériel est de 54 000€ par an. La moyenne du coût sur 7 ans, pour le QC Prep® est estimé à 108 000€ / an.

- L'HPLC-FIA a un coût d'acquisition de 45 000€. L'UPCO possède déjà une HPLC. Un appareil supplémentaire ainsi qu'un temps pharmacien sont indispensables pour développer cette méthode de dosage complexe. Un technicien prendra le relais pour la maintenance. Un coût matériel de 54 000€ /an est également à ajouter. La moyenne du coût sur 7 ans, pour l'HPLC-FIA est estimée à 103 000€ / an.

Toutes ces données sont résumées dans le tableau 1 suivant. Les données en vert sont les points positifs de chaque méthode.

TABLEAU 1: COMPARAISON DES METHODES D'ANALYSE DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ

Méthode	Double contrôle visuel	Gravimétrie	Contrôle vidéo numérique	QC Prep®	Spectrométrie Raman	HPLC	HPLC FIA	CCMHP
Type de contrôle	en cours de préparation					analytique		
Identification du principe actif	non	non	« oui » (identification du flacon)	oui	oui	oui	oui	oui
Quantification du principe actif	non	non	non	oui	oui	oui	oui	oui
Contrôle de la conformité de la dose	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Contrôle de la conformité du solvant	oui	non	oui	oui	non	non	non	non
Simple d'utilisation	oui	oui	oui	non (54)	non (54)	non (54)	non (54)	non (44)
% de préparations contrôlées maximal	100% (7)	100% (7)	100% (27)	87% (40)	60% (41–44)	65%(49)	55% (49)	50% (51)
Applicable aux médicaments expérimentaux	oui	oui	« oui » (en cours d'évaluation)	non	non	non	non	non
Rapidité de l'analyse (selon les publications)	oui (à évaluer)	oui (30-40 secondes)	oui (24) (en cours d'évaluation)	oui (54) 75 secondes	oui (54) 2 minutes	non(54) 4heures	oui (54) 2 minutes	non (54) 10 minutes
Traçabilité	non (signature)	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Interface existante	N/A	oui chimio/balance	oui chimio/drugcam®	non tableur Excel	non	non	non	non
Prélèvement	non	non	non	oui	non	oui	oui	oui
Étapes supplémentaires	non	oui (20) (code barre)	non	oui (prélèvement, code barre)	non	oui (prélèvement, rinçage colonne)	oui (prélèvement, code barre)	oui (prélèvement)
Besoin en matériel	non	oui	oui	oui consommables	oui	oui consommables	oui consommables	oui consommables
Besoin en personnel	oui	oui	non	oui	oui (54)	oui (54)	oui (54)	oui (54)
Coût / poste (hors consommables)	1 PPH/ 2 postes	20 000€ (7)	40 000 € (27)	80 000 €	90 000 € (41–44)	45 000 € (49)	45 000 € (49)	60 000 €
Coût pour la PUI de l'IUCT par an (moyenne sur 7 ans)	180 000€	80 000€	110 000€	108 000€	N/A pas de mise en place envisageable	N/A pas de mise en place envisageable	103 000€	N/A pas de mise en place envisageable

## II.10 Choix de la méthode :

Parmi les méthodes disponibles sur le marché, l'HPLC et la CCMHP ne sont pas envisageables du fait du résultat tardif. Le spectromètre de Raman étant en cours de développement, il n'a pas été sélectionné.

Les deux autres méthodes analytiques, l'HPLC-FIA et le QC Prep<sup>®</sup>, sont déjà disponibles à l'IUC mais non applicables aux préparations d'essais cliniques. Or, le contrôle des préparations cliniques est indispensable. Pour ces raisons, les contrôles *in process* ont donc été donc également sélectionnés : double contrôle visuel, gravimétrie et contrôle vidéonumérique.

Pour pouvoir effectuer un choix, 6 critères majeurs ont été identifiés :

- fiabilité de la méthode de contrôle,
- rapidité de l'analyse : la durée doit être courte pour ne pas pénaliser la production,
- exhaustivité de la méthode, elle doit pouvoir contrôler un taux de préparation proche des 100%,
- facilité de la mise en place de la méthode, elle ne nécessite pas de compétence particulière pour le démarrage,
- les coûts en personnel et en matériel ainsi que le coût de l'acquisition des appareils doivent être modérés,
- la méthode doit également être valide pour les médicaments expérimentaux.

Pour chacune des méthodes décrites précédemment, nous avons choisi d'appliquer une cotation de 1 à 5 pour chaque critère, résumée dans le tableau 2 :

- fiabilité : 1 = non fiable, 2 = peu fiable, 3 = moyennement fiable, 4 = fiable, 5 = très fiable,
- durée courte : 1 = très longue, 2 = longue, 3 = moyennement longue, 4 = rapide, 5 = très rapide,
- exhaustivité : 1 = très peu exhaustive, 2 = peu exhaustive, 3 = moyennement exhaustive, 4 = quasi exhaustive, 5 = exhaustive,
- ne nécessite pas de compétence spécifique : 1 = nécessite des diplômes spécifiques ; 2 = nécessite des formations spécifiques, 3 = nécessite des compétences spécifiques, 4 = nécessite une formation de base, 5 : ne nécessite pas de compétence spécifique,

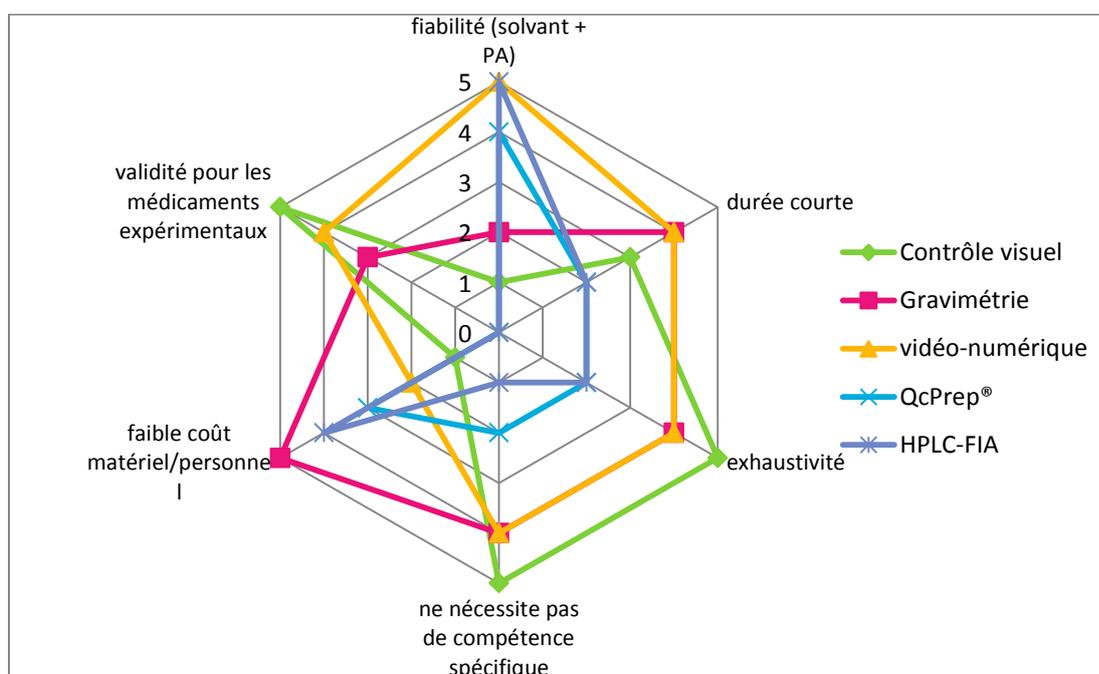
- faible coût matériel/personnel : 1 = extrêmement couteux, 2 = très couteux, 3 = couteux, 4 = peu couteux, 5 = le moins couteux,
- validité pour les médicaments expérimentaux : 0 = non valide, 1 = non prouvée, 2 = en cours d'expérimentation, 3 = pour certains médicaments, 4 = pour la plupart des médicaments, 5 = pour tous les médicaments.

Les résultats sont enregistrés dans le tableau 2 suivant. Suite à cette cotation, un graphique en « toile d'araignée » ou graphique radar permet de visualiser rapidement la méthode de choix (figure 10).

**TABEAU 2: COTATION DES METHODES DE CONTROLE**

Méthodes	Contrôle visuel	Gravimétrie	vidéo-numérique	QcPrep®	HPLC-FIA
fiabilité (solvant + PA)	1	2	5	4	5
durée courte	3	4	4	2	2
exhaustivité	5	4	4	2	2
ne nécessite pas de compétence spécifique	5	4	4	2	1
faible coût matériel/personnel	1	5	2	3	4
validité pour les médicaments expérimentaux	5	3	4	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>13</b>	<b>14</b>

**FIGURE 10: COTATION DES METHODES DE CONTROLE**



Sur la figure 10, la méthode la plus complète par rapport aux critères définis serait le contrôle vidéonumérique. Il est parmi les plus fiables contrairement au double contrôle visuel. Même si la durée est en cours d'évaluation, il semble qu'elle n'ajoute pas plus de 2

minutes à la préparation contrairement aux méthodes analytiques (54). Les contrôles effectués par la méthode vidéonumérique n'est pas exhaustive à 100%, mais un système de déblocage manuelle permet d'effectuer une traçabilité. Hormis le temps d'adaptation, le contrôle vidéonumérique ne nécessite pas de compétences spécifiques contrairement aux méthodes analytiques. L'investissement est certes important pour tous les postes de la pharmacie mais cette méthode ne nécessite pas de personnel supplémentaire ni de matériel. Enfin, la PUI de l'institut Paoli-Calmettes à Marseille a démontré que le contrôle des médicaments expérimentaux était possible (29).

### **II.11 Conclusion**

La méthode de contrôle vidéonumérique semble répondre à la majorité de nos critères de sélection. Une étude de faisabilité va permettre de conforter cette hypothèse.

Partie II :  
Contexte de l'étude de faisabilité



### ***1.1.2 Préparation***

La préparation doit être stérile et préparée selon les BPP.

L'UPCO est équipé de 4 isoteurs de deux postes à paroi rigide avec une stérilisation au peroxyde d'hydrogène et de deux hottes à flux laminaire dans une salle iso 7.

L'UEC est équipée d'un isoteur à paroi rigide avec une stérilisation à l'acide per acétique et d'une hotte à flux laminaire vertical (poste de sécurité microbiologique PSM 2) dans une salle iso 7.

Chaque unité a choisi ses équipements en fonction de ses propres critères et contraintes de production.

- L'UPCO a choisi de travailler sous isoteur de par son volume de production.
- L'UEC a choisi de travailler sous la hotte car le volume de production est bien moindre. En s'affranchissant du temps de stérilisation cet appareil permet une plus grande réactivité.

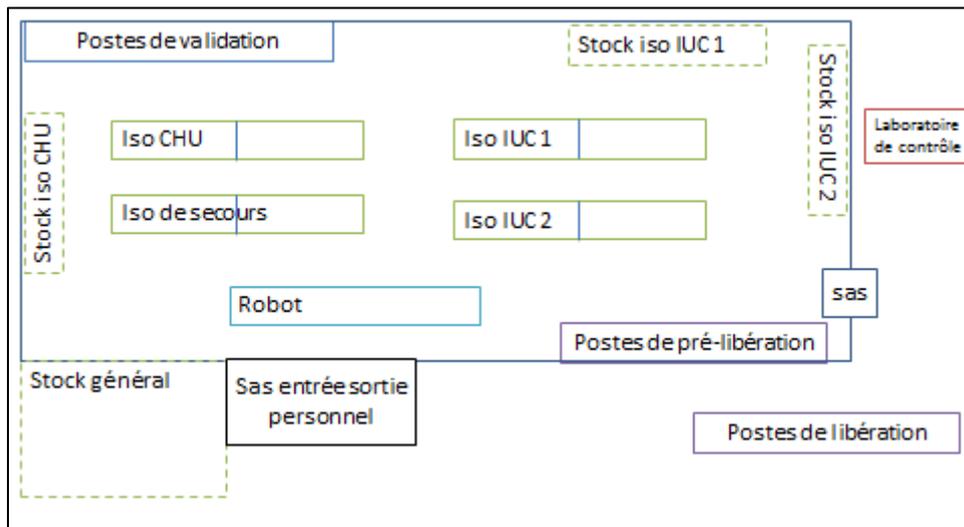
#### **I.1.2.1 A l'UPCO,**

La PUI prépare pour deux centres, il existe donc deux stocks distincts : un stock « ICR » (facturé sur le compte du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer CRLCC) et un stock CHU (facturé au CHU de Toulouse). De ce fait, il existe également une distinction entre les isoteurs :

- deux isoteurs de deux postes où sont préparés les anticancéreux injectables pour l'Oncopole,
- un isoteur de deux postes où sont préparés les anticancéreux injectables pour le CHU,
- un isoteur de secours.

L'organisation de l'unité est illustrée par la figure 12.

FIGURE 12: ORGANISATION DE L'UPCO



Le préparateur chef d'équipe édite les fiches de fabrication (Annexe 1) à partir du logiciel CHIMIO® et répartit par isolateur en fonction du service destinataire. Cela permet non seulement une maîtrise du stock et de la production mais aussi des navettes. L'UPCO s'est engagé à fournir les préparations prescrites pour le jour même dans un délai d'une heure après le « ok chimio ».

La fiche de fabrication comporte les étiquettes-patient et les mentions suivantes :

- le nom de la spécialité et sa DCI,
- le solvant de reconstitution et/ou de dilution,
- les volumes de reconstitution,
- les volumes à prélever,
- le numéro d'ordonnancier,
- le mode opératoire.

Elle permet la préparation d'un panier (poche de solvant, flacons, seringues) par un préparateur satellite.

Le panier est installé dans un sas de décontamination de l'isolateur pour un cycle de stérilisation de 10 minutes.

Le préparateur récupère le panier stérilisé dans l'isolateur, vérifie l'adéquation entre le contenu du panier et la fiche de fabrication présente à l'extérieur de l'isolateur : bon solvant, bon volume, bon produit (médicament et reconstituant, diluant), bon matériel (seringues, diffuseurs, poches vides, prolongateurs, ICU).

Une fois cette vérification faite, il procède à la préparation de l'anticancéreux.

Pour 8 molécules (5-fluorouracile, cytarabine, oxaliplatine, carboplatine, gemcitabine, irinotécan, méthotrexate, paclitaxel) un prélèvement de la préparation finale est effectué pour un contrôle analytique par QC Prep®.

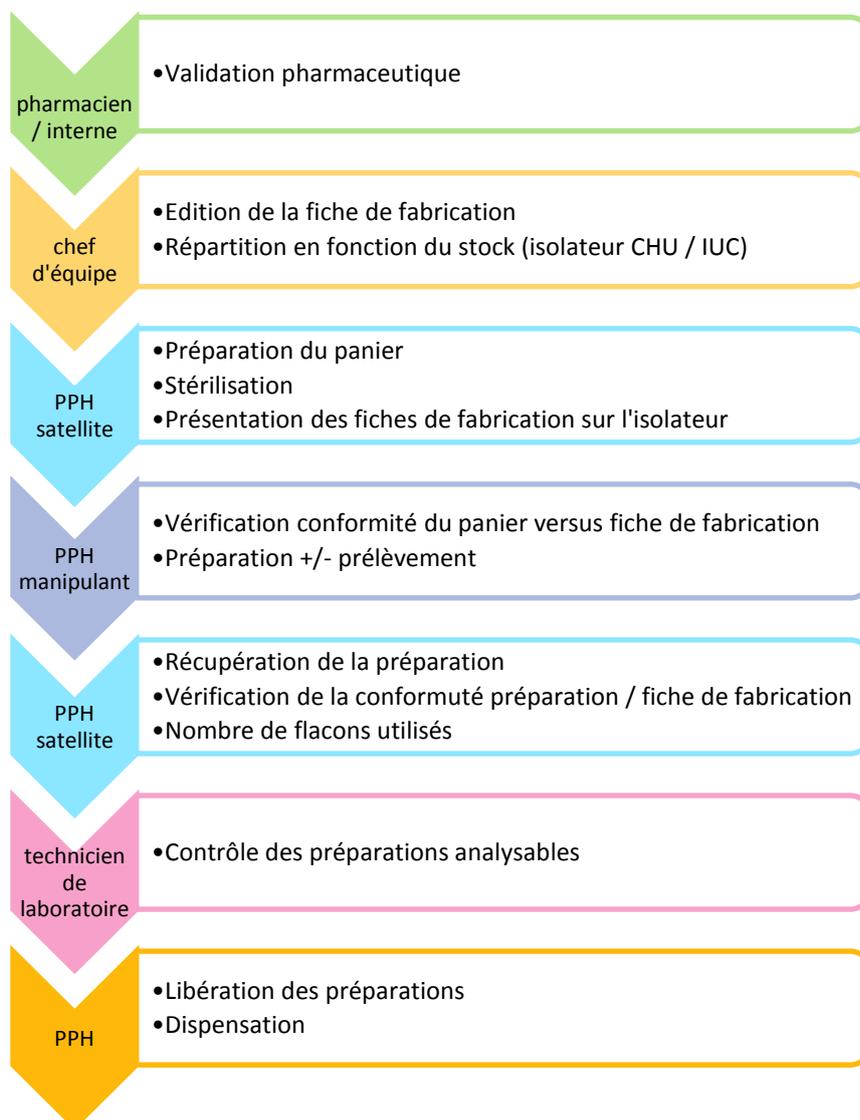
Une fois la poche de solvant, la seringue ou le diffuseur prêt, le préparateur colle l'étiquette sur le contenant et met le tout dans une poche zippée, puis sort la préparation de l'isolateur via une glissière de sortie.

Le préparateur satellite récupère la préparation et la sort via le sas matériel.

Pour la plupart des préparations, le processus de préparation se termine à cette étape. Pour les 8 molécules sélectionnées, un contrôle analytique par QC Prep® permet la libération de la préparation.

La figure 13 résume ce circuit.

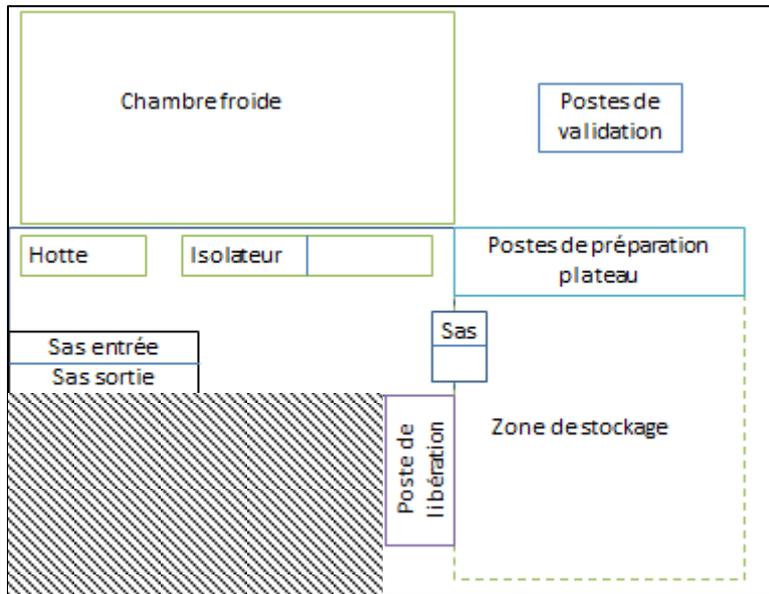
**FIGURE 13: CIRCUIT DE LA PREPARATION A L'UPCO**



### I.1.2.2 A l'UEC,

L'UEC est une plus petite unité que l'UPCO, la figure 14 illustre son organisation.

FIGURE 14: ORGANISATION DE L'UEC



Après validation, le pharmacien ou l'interne en pharmacie édite la fiche de fabrication à partir du logiciel CHIMIO®. Le préparateur rassemble et décontamine le plateau avec le matériel nécessaire avant de les placer dans le SAS d'entrée-matériel.

Le préparateur en charge de la préparation, récupère ce plateau, vérifie sa conformité grâce aux différents items d'une check-list (Annexe 2).

Il prépare en condition stérile sous PSM2 ou sous isolateur.

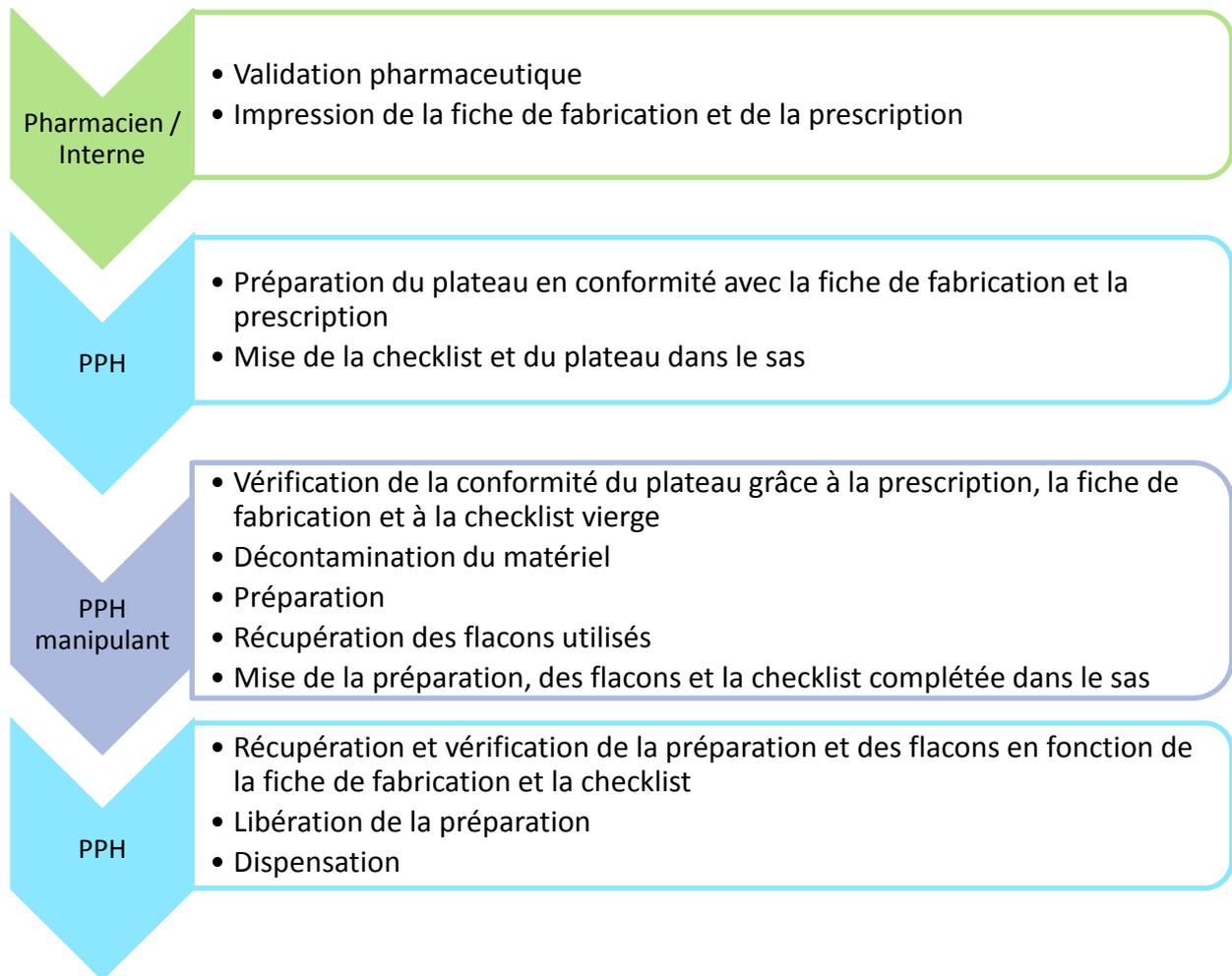
Puis comme à l'UPCO, il appose l'étiquette-patient sur la poche de solvant ou la seringue puis la met dans une poche zippée.

Il conserve également les flacons de l'essai qui seront stockés au niveau des retours.

Le préparateur en zone de sortie-produit récupère la préparation et les flacons et vérifie une dernière fois la conformité avec la prescription grâce à la check-list. Il trace informatiquement la libération de la préparation sur le logiciel CHIMIO®.

La figure 15 résume ce circuit spécifique à l'UEC.

FIGURE 15: CIRCUIT DE LA PREPARATION A L'UEC



L'UEC s'est engagée à dispenser les préparations prescrites le jour même dans un délai de deux heures. Dans de nombreux essais, un numéro de lot ou de flacon est attribué par le promoteur, ce qui ajoute une étape supplémentaire.

### **1.1.3 Dispensation**

De la PUI vers les différents sites, un système de navette toute les heures a été établi. De plus les navettes pour les sites éloignés sont différentes de celles pour le site de l'Oncopole. En pratique une préparation pour les sites distants du CHU (Purpan, Rangueil/Larrey, hôpital des enfants) partira à une navette de xxh20 (ex : 15h20) et une préparation pour les services sur site (l'Oncopole) partira avec la navette de xxh50 (ex : 15h50). Les coursiers sont formés et sensibilisés au circuit des chimiothérapies.

## II Cahier des charges

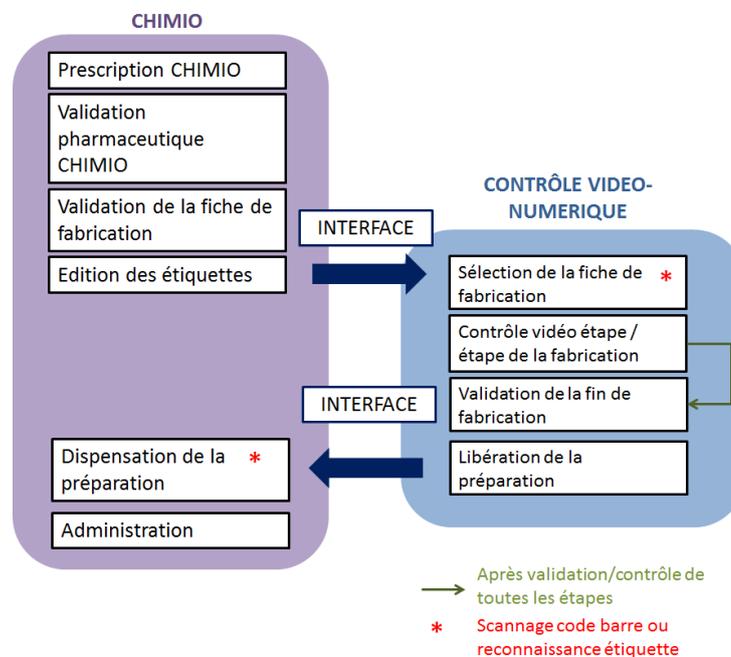
Pour acquérir le système vidéonumérique, un cahier des charges a d'abord été établi. Les principales exigences sont développées dans ce paragraphe.

### II.1 Spécifications fonctionnelles

L'outil d'assistance vidéo doit :

- Communiquer (bidirectionnel) avec les systèmes d'informations où sont hébergées les applications CHIMIO® (actuellement ce logiciel est installé sur les 2 établissements avec 2 bases de données et 2 infrastructures communicantes mais distinctes) selon le schéma établi dans la figure 16.

FIGURE 16: DESCRIPTION DES INTERFACES INFORMATIQUES



- Gérer le flux des prescriptions correspondant aux préparations à contrôler,
- Contrôler chaque étape de fabrication par reconnaissance.

Les matériels de contrôle à installer doivent être compatibles avec :

- Les agents désinfectants/stérilisants,
- Des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ISO5 :
  - o Des isolateurs dont l'agent stérilisant est le peroxyde d'hydrogène,
  - o Des hottes à flux d'air laminaire vertical.
- au sein de salles ISO7 :
  - o salle de fabrication UPCO

- salle de fabrication UEC.

En cas de panne, le prestataire doit prévoir des niveaux de maintenance, d'intervention et de remplacements des équipements défectueux dans un délai défini par le client.

## II.2 Performance de la caméra

L'outil d'assistance vidéo numérique doit contrôler chaque étape de la fabrication par :

- Vérification de l'étiquette-patient grâce à une lecture de code barre,
- Choix du (des) flacon(s) de produit : DCI (Dénomination Commune Internationale) conforme, concentration conforme, grâce à une lecture des codes-barres, datamatrix ou caractère imprimé. Une banque de données doit être alimentée et mise à jour dès qu'un nouveau produit est intégré.
- Pour les médicaments expérimentaux, idéalement, en plus de la reconnaissance du flacon, la performance de la caméra devrait permettre de discriminer des flacons identiques mais de numéros de lots différents,
- Choix du solvant de dilution et de son volume le cas échéant. Le reflet et les plis de la poche transparente ne doit pas entraver la lecture.
- Choix du solvant de reconstitution,
- Choix du matériel spécifique à utiliser (seringue de 1-50ml avec ou sans prolongateur, poche de solvant avec ou sans perfuseur, poche vide, diffuseur),
- Vérification du volume à retirer de la poche de solvant de dilution. Les produits colorés ne doivent pas entraver la vérification du volume. La performance de la camera doit permettre de vérifier à 0,1 ml près les volumes prélevés et de détecter la présence de bulles d'air.
- Vérification du volume de reconstitution, dans le cas de reconstitution de plusieurs flacons, l'outil doit permettre l'utilisation d'un volume cumulé. Par exemple pour 5 flacons à reconstituer avec 5ml de solvant, le contrôle doit permettre de choisir entre deux options :
  - Prélever 25ml dans une seringue de 30ml et reconstituer à la chaîne,
  - Reconstituer chaque flacon avec 5ml.
- Vérification du volume de produit à injecter dans la poche de solvant de dilution (pour correspondre à la dose prescrite).

A la fin du processus, la préparation finale avec l'étiquette-patient correspondante est présentée à la caméra pour une photographie finale intégrée à une fiche de libération.

### **II.3 Traçabilité des étapes de contrôle**

Chaque étape est enregistrée sous la forme d'une vidéo visualisable a posteriori et sauvegardée sur un serveur sécurisé. La durée de conservation des sauvegardes doit correspondre à la réglementation en vigueur, aujourd'hui fixé à 30 ans pour certaines molécules.

Lors de la libération de la préparation, le pharmacien en charge de la validation peut visualiser en direct ou a posteriori les étapes dites critiques de la préparation ainsi que les alertes grâce à l'indexation vidéo.

Une fiche de libération de lot doit également pouvoir être imprimée, son format doit être paramétrable. Cette fiche fait apparaître une synthèse des différentes étapes de fabrication et l'état de contrôle (validée/bloquée/levée manuelle du blocage) correspondant à chaque étape de préparation. Cette fiche comporte également une à plusieurs photos correspondant aux étapes clés de la préparation (volume du produit prélevé dans la seringue adapté et photo de la préparation terminée par exemple). Cette fiche de libération doit permettre de connaître l'heure de début et l'heure de fin de la préparation et identifier l'intervenant à chaque étape.

## **III Présentation du système vidéonumérique DRUGCAM®**

Ce système de contrôle *in process* permet le contrôle de chaque étape de fabrication et assure une traçabilité grâce à l'enregistrement d'une vidéo et d'un rapport PDF.

Ce système est composé de 3 types de supports (caméra, présentoir, étiquette) et de 3 logiciels (DRUGCAM ASSIST®, DRUGCAM CONTROL® et DRUGCAM VIAL LEARNING®)

### **III.1.1 Les supports**

#### **III.1.1.1 Les supports caméra**

La solution DRUGCAM® est composée de deux supports caméra situés à l'extérieur de l'isolateur. Ces supports sont fixés à l'aide de ventouse. Un boîtier compact se fixant en face du poste de travail est composé de deux caméras assurant le contrôle et la reconnaissance des flacons, des poches de solvants et des volumes. Ce boîtier est doté d'un niveau à bulle

pour qu'il soit correctement positionné afin d'effectuer une bonne identification. La troisième caméra se fixe au-dessus du poste de travail pour assurer une vue d'ensemble des préparations effectuées. Cette dernière assure l'enregistrement vidéo en continu.

Ces supports caméra sont illustrés dans la figure 17.

Ce système de ventouse n'est pas adaptable sur une hotte, mais un prototype de caméra sous hotte est en cours de test.

*FIGURE 17: SUPPORTS CAMERA*



### III.1.1.2 Le support de présentation

Ce support, illustré par la figure 18, est situé à l'intérieur de l'isolateur en regard de la caméra de contrôle. Il permet une présentation optimale des flacons, des seringues et des poches de solvant. Pour les seringues, un support spécifique avec une glissière permet de positionner correctement le piston pour la présentation des graduations et ainsi la lecture du volume. Une extension doit être rajoutée pour les petites seringues (<5ml). Pour les flacons, un emplacement flacon est délimité.

FIGURE 18: SUPPORT DE PRESENTATION



### III.1.2 Les logiciels

#### III.1.2.1 Le module DRUGCAM ASSIST®

Ce système d'assistance DRUGCAM® établit un scénario prédéfini où s'enchaînent les différentes étapes de préparation permettant ainsi une dématérialisation de la fiche de fabrication et une sécurisation de la fabrication en temps réel. Ce système assure l'enregistrement de la totalité de la fabrication pour chaque préparation.

Les scénarii sont divisés en deux grandes familles : les molécules prêtes à l'emploi et les lyophilisats.

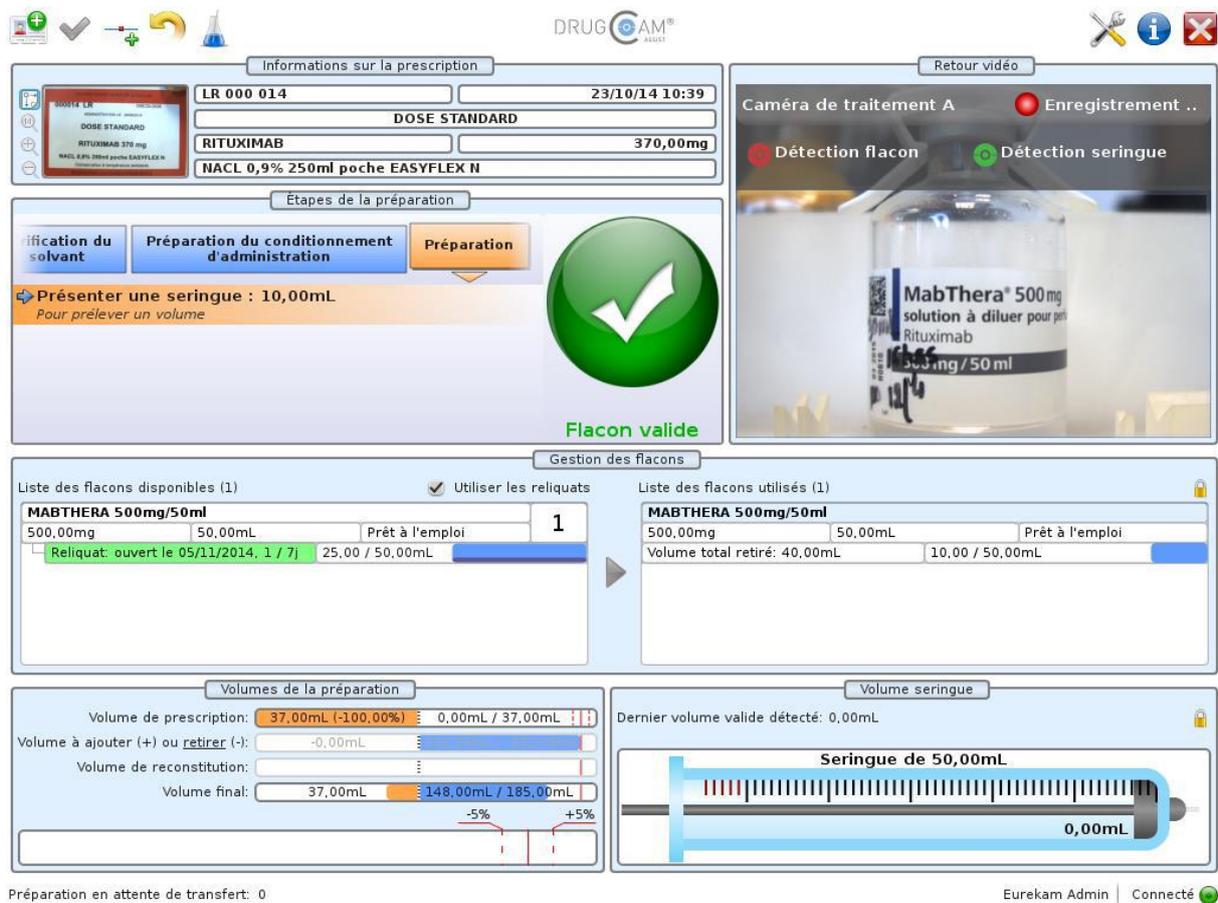
Les étapes clés de la fabrication sont contrôlées :

- présentation de l'étiquette du patient,
- présentation du solvant de dilution,
- présentation d'un (des) flacons,
- présentation d'une seringue et du volume,
- présentation d'une seringue avec le volume à 0.

Si une erreur est détectée, l'étape est bloquée jusqu'à ce que l'erreur soit corrigée. Un système de levée manuelle est possible en cas de blocage non justifié.

Un exemple d'interface est illustré par la figure 19.

FIGURE 19: INTERFACE DRUGCAM ASSIST®

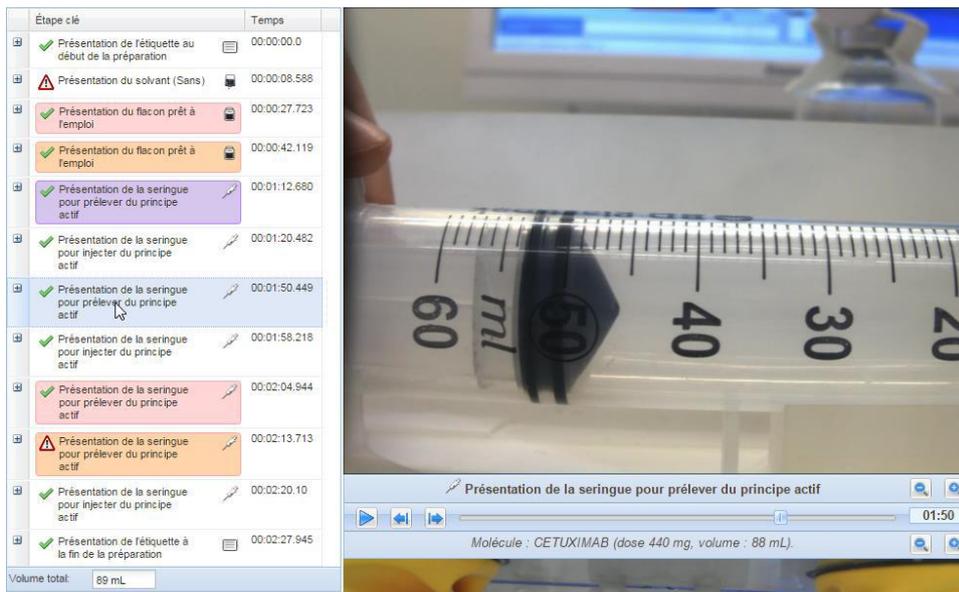


### III.1.2.2 Le module DRUGCAM CONTROL®

Ce module retrace les étapes clés de la fabrication. Il permet une libération de la préparation de façon sécurisée. Ce module est interfacé avec le web, cela permet de le consulter de n'importe quel ordinateur en réseau. Un historique des préparations est consultable, il peut stocker une année de préparations. La vidéo enregistrée lors de la préparation est également consultable via ce module, elle peut également être archivée un an.

Pour libérer la préparation, le pharmacien a accès à un rapport des étapes clés, un exemple est illustré par la figure 20. En fonction de la manipulation, un système d'icône est établi. Par exemple lors d'une levée manuelle ou lors d'une détection d'erreur, une icône s'affiche au niveau de la ligne concernée dans le rapport pour informer le pharmacien. Suite à ce rapport, le pharmacien peut décider de mettre en quarantaine, libérer ou détruire la préparation.

FIGURE 20: INTERFACE MODULE DRUGCAM CONTROL®



### III.1.2.3 Le module DRUGCAM VIAL LEARNING®

Ce module permet l'enregistrement d'un nouveau produit et de l'intégrer dans la banque de données dans un délai de 48h.

Suite à la réponse d'Eurekam et au vu de nos exigences, la faisabilité de ce contrôle a été étudiée.

Partie III :  
Etude de faisabilité de l'installation du contrôle  
vidéonumérique au sein de la PUI de l'IUCT

## I Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéo numérique pour les préparations dans les deux unités.

Les critères de faisabilité sont basés sur:

- l'exhaustivité : pourcentage de préparations potentiellement contrôlables,
- le temps ajouté et l'impact de cette nouvelle méthode sur la productivité des deux unités, le critère étant le temps de ressources humaines ajouté sur une journée type.

## II Matériels et Méthodes

### II.1 Schéma de l'étude

Pour effectuer cette étude, une modélisation a été effectuée grâce à :

- une cartographie des préparations injectables suite à une étude rétrospective,
- la détermination d'un temps moyen de préparation suite à une étude prospective,
- une estimation des temps de présentation/détection par DRUGCAM®.

### II.2 Etude rétrospective et prospective

#### II.2.1.1 Etude rétrospective

Un recueil rétrospectif a été effectué grâce à une extraction sur le logiciel de prescription Chimio® sur la période de janvier 2016 à fin mars 2016.

Trois jours type sur trois semaines ont été sélectionnés afin de procéder à la modélisation. (15-16-17 février 2016, 7-8-9 mars 2016, 2016, 21-22-23 mars 2016)

#### II.2.1.2 Etude prospective

Afin d'avoir un temps moyen de préparation, un recueil de données est effectué sur une semaine type.

#### *UPCO*

Le recueil s'est fait sur l'ensemble des préparations, sans distinction d'isolateur ou de préparateur du 11 au 15 avril. Le chronomètre est déclenché à la saisie du panier contenant la préparation et s'arrête au moment où la préparation est déposée dans la glissière de l'isolateur.

Pour les molécules contrôlées par QC Prep®, une analyse du temps moyen de libération est également effectuée et ajoutée au temps final de préparation.

Si une préparation n'est pas conforme (concentration finale  $\geq$  15% de la concentration théorique) elle repart en salle pour re-prélèvement et second contrôle. Ce temps d'attente et de re-dosage est comptabilisé dans le temps total de libération et donc de préparation.

#### *UEC*

Le recueil c'est effectué du 25 au 29 avril. L'UEC fonctionnant sous hotte, le chronométrage est déclenché au moment où le plateau est pris en charge par le préparateur et arrêté au moment de la sortie finale de la hotte. Il inclut :

- la vérification de la checklist,
- la mise sous hotte des produits,
- l'enfillement des gants stériles,
- la préparation,
- le recueil des flacons utilisés.

#### II.2.1.3 Données extraites

##### *UPCO*

15 items ont été sélectionnés :

1. DCI,
2. conditionnement (seringue, poche, diffuseur),
3. solvant de dilution (NaCl, Eau Pour Préparation Injectable (EPPI), glucose),
4. reconstitution (oui/ non),
5. volume de solvant de reconstitution,
6. solvant de reconstitution (NaCl, EPPI, glucose, solvant spécifique),
7. nombre moyens de flacons,
8. volume à prélever,
9. présence de petits volumes (< 5 ml),
10. anticipation (date d'administration différente de la date de préparation),
11. service (Hôpital de Jour : HDJ, séjour, Hospitalisation à domicile : HAD, pédiatrie, rétrocession, stock de garde pharmacie),

12. une évaluation des flacons a permis de déterminer le « design » des informations présentent sur le flacon : datamatrix +/- code barre ou à défaut caractère imprimé seul,
13. reconstitution anticipée : pour certaines molécules une reconstitution à l'avance est effectuée afin de permettre la bonne dissolution du produit,
14. produit coloré (oui/non),
15. 8 molécules sont analysées par QC Prep®, un temps de contrôle supplémentaire est à prendre en compte.

### **UEC**

Un item est ajouté pour les médicaments expérimentaux préparés à l'UEC :

- déterminer s'il faut un appel IW/VRS pour attribuer un numéro de flacon.

### **II.3 Modélisation**

Une observation sur un site utilisant la DRUGCAM® a permis d'estimer un temps moyen de présentation et de détection par la caméra pour chaque étapes de la préparation :

- présentation de flacon : 3 secondes par flacon,
- présentation de seringue : 3 secondes par volume présenté puis 3 secondes pour la présentation du volume de la seringue à 0,
- changement de support de seringue si le volume est inférieur à 5ml : 5 secondes,
- présentation de la poche de solvant de dilution : 5 secondes,
- présentation de la poche de solvant de reconstitution : 10 secondes car ces poches sont accrochées sur un support,
- Temps de libération finale sur DRUGCAM CONTROL® : 20 secondes.

Sur le recueil rétrospectif et grâce aux temps moyens observés pendant le recueil prospectif, ces différents temps sont ajoutés en fonction du type de préparation et permettent d'avoir une estimation du temps de préparation ajoutée avec la DRUGCAM®.

Une simulation de réorganisation des isolateurs par type de préparations est également testée.

Un temps cumulé de préparation sur une journée type en fonction du type de contrôle a été simulé sur les 9 jours sélectionnés.

Enfin cette modélisation a permis de procéder à une évaluation coût-efficacité par rapport au contrôle actuel.

## II.4 Traitement des données

Les données sont saisies et traitées sur un tableur Excel.

## III Résultats

### III.1 Pourcentages de préparations contrôlables

Le tableau 3 répertorie les informations nécessaires à l'étude de faisabilité.

TABLEAU 3: CARTOGRAPHIE DES TYPES DE PREPARATION A L'UEC ET L'UPCO

		UEC	UPCO
nombre de molécules extraites		80	86
nombre de préparations extraites		827	17078
Type de flacons	code barre	39%	39%
	datamatrix	34%	26%
	code barre / datamatrix	21%	12%
	imprimé	6%	21%
Type de petite seringue (<5ml)	SC	14%	7%
	IT	0%	3%
Préparation	reconstitution	32%	36%
	reconstitution à l'avance	31%	15%
	présence d'un volume inférieur à 5 ml lors du prélèvement et/ou de la reconstitution	26%	24%
	produit coloré	0%	7%
Services	anticipation	11%	33%
UPCO	Préparation contrôlée par le QC Prep <sup>®</sup>	N/A	18%
UEC	attribution d'un numéro de flacon par IW/VRS	26%	N/A
	préparation placebo	8%	N/A

Les répartitions des préparations par type de conditionnement et par type de service sont représentées dans les figures suivantes :

FIGURE 21:REPARTITION DES PREPARATIONS PAR TYPE DE CONDITIONNEMENT

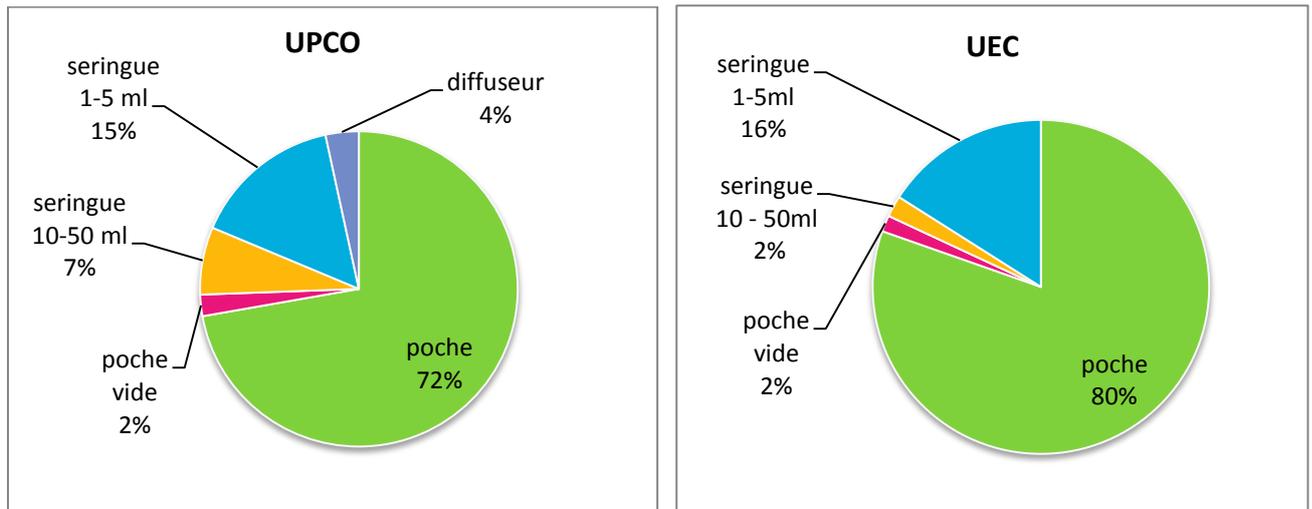
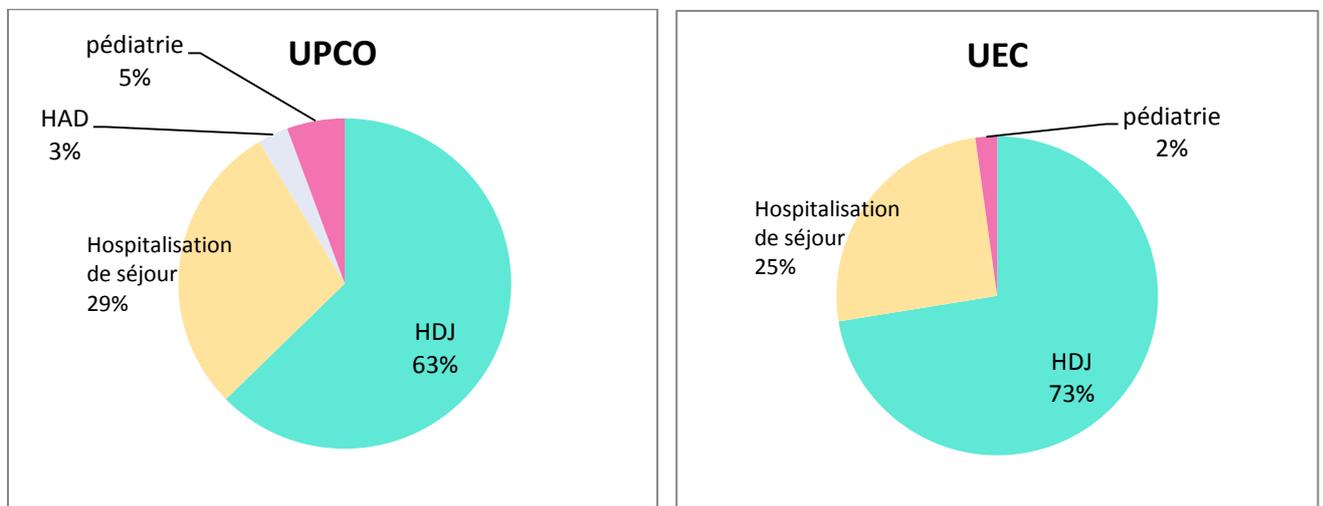


FIGURE 22:REPARTITION DES PREPARATIONS PAR TYPE DE SERVICES



Le contrôle analytique est possible pour :

- les préparations en poche,
- les préparations reconstituées à l'avance ou non,
- pour les préparations à l'avance,
- pour certains produits colorés.

En revanche il n'est pas réalisable pour :

- les seringues et les diffuseurs,
- certaines molécules, dont les anticorps, qui ne sont pas reconnues par le spectromètre,
- les médicaments expérimentaux.

Si l'on considère qu'une amélioration du nombre de molécules analysables est possible, on obtient un pourcentage de préparations contrôlables de :

- 50% pour les préparations d'anticancéreux standards injectables,
- 0% pour les préparations de médicaments expérimentaux injectables.

Pour le contrôle vidéonumérique, d'après les données recueillies auprès de la société et des données bibliographiques :

- Les flacons avec datamatrix et code barre sont lus par la caméra, le texte imprimé est reconnu à partir d'une banque de données.
- Toutes les seringues sont détectées et leurs volumes lus par la caméra,
- Les reconstitutions sont gérées par le logiciel, un module permet également les reconstitutions à l'avance,
- La présence d'un volume inférieur à 5ml n'est pas un frein mais nécessite un changement de support,
- Les préparations anticipées sont contrôlables par DRUGCAM<sup>®</sup>,
- Les préparations de placebo n'ont pas de flacons à présenter.

En revanche :

- les produits colorés ne sont pas reconnus par la caméra,
- les médicaments expérimentaux avec un numéro IW/VRS nécessiteront une levée manuelle pour identifier le numéro de flacon.

Si l'on considère que ces préparations sont non faisables, on obtient un pourcentage de préparations potentiellement contrôlables de :

- 93% pour les préparations d'anticancéreux standards injectables,
- 74% pour les préparations de médicaments expérimentaux injectables.

## **III.2 Mesure des temps des différentes étapes de préparation et contrôle**

### **III.2.1 UPCO**

Cette étude a été effectuée sur 110 préparations. Elle a permis de définir un temps moyen de préparation de 3 minutes et 20 secondes. Il n'y a pas de différence entre les préparations nécessitant une reconstitution (3 minutes 20 secondes) et celles prêtes à l'emploi (3 minutes et 21 secondes).

Pour les molécules contrôlées, un temps moyen de 8 minutes et 08 secondes doit être ajouté. Cela nous donne un temps total moyen de préparation ± contrôle de 5 minutes 19 secondes sur l'ensemble des préparations.

En gardant cette logique de temps de préparation ± contrôle, un temps moyen en hh :mm :ss pour chaque conditionnement est calculé :

- Poche de soluté de dilution avec un contrôle QC Prep<sup>®</sup> : 00:11:33
- Poche de soluté de dilution sans contrôle QC Prep<sup>®</sup> : 00 :03 :14
- poche vide : 00:02:23
- seringue 10-50 ml : 00:03:39
- seringue 1-5 ml : 00:02:16
- diffuseur : 00:04:23

### **III.2.2 UEC**

Sur 87 préparations, un temps moyen de préparation est estimé à 12 minutes et 15 secondes.

Le contrôle est compris dans ce temps moyen.

Une préparation nécessitant une reconstitution se fait en moyenne en 13 minutes et 13 secondes contre 11 minutes et 21 secondes pour les produits prêts à l'emploi ( $p = 0,2$ ).

Un temps moyen pour chaque conditionnement est calculé en hh :mm :ss:

- poche de soluté de dilution : 00:12 :26
- poche vide : 00: 16:33
- seringue 10-50 ml : 00: 06:06
- seringue 1-5 ml : 00: 10:49

## **III.3 Modélisation de l'impact du contrôle de DRUGCAM<sup>®</sup> sur la préparation des anticancéreux injectables**

### **III.3.1 UPCO**

La modélisation a permis de simuler un temps d'analyse par DRUGCAM<sup>®</sup> allant de 28 secondes (temps de présentation/détection du flacon de 5 secondes + temps de détection de la seringue de 3 secondes + temps de libération de 20 secondes) à 185 secondes (22 flacons à reconstituer).

Sur une journée type, un contrôle des préparations identifiées comme contrôlables ajouterait en moyenne 23082 secondes soit presque 6,5 heures par rapport au temps actuel soit 47 secondes par préparation.

Dans l'hypothèse que le changement de support est chronophage, une nouvelle organisation des isoleurs par type de préparation a été effectuée :

- isoleur avec exclusivement des volumes de 10 à 50 ml,
- isoleur avec exclusivement des volumes inférieurs à 5 ml,
- un isoleur de préparation mixte.

Les résultats donnent un temps moyen de 46,5 secondes par préparation.

Ces résultats laissent supposer que certaines estimations de temps ont été sous-évaluées.

Le temps de changement de support est donc augmenté à 30 secondes (au lieu de 5 secondes). Le scénario actuel donne un temps simulé de 50 secondes par préparation contre 48 secondes par préparation avec une réorganisation des isoleurs.

Ainsi la réorganisation des isoleurs en fonctions du type de préparation n'a pas grand impact sur le temps d'analyse simulé.

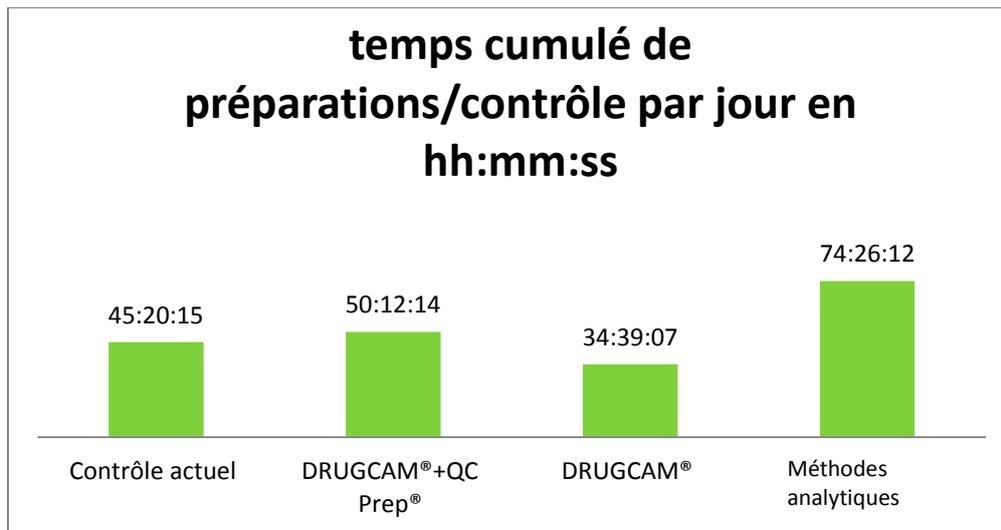
En effet, un état des lieux sur le type de préparation montre que 72% des préparations ne font intervenir que le support des seringues de 10-50ml. Le changement de support pendant la préparation ne concerne que 11% des préparations.

Grâce à l'étude prospective qui a permis de déterminer un temps moyen de préparation, une comparaison des temps de préparations cumulés de différents scénarios a pu être effectuée, basée sur une moyenne de 9 jours de semaine représentatifs d'une journée type :

- temps de contrôle cumulé actuel,
- temps de contrôle cumulé avec un contrôle par DRUGCAM® en gardant le QC Prep® pour les préparations déjà contrôlées par cette méthode,
- temps de contrôle cumulé avec uniquement un contrôle par DRUGCAM®,
- temps de contrôle cumulé sans la DRUGCAM® en augmentant le nombre de molécules contrôlées par les méthodes analytiques (QC Prep® et HPLC)

Sur un jour type, les résultats en hh:mm:ss sont représentés dans la figure 23 :

FIGURE 23: TEMPS CUMULES DE PREPARATION ET DE CONTROLE POUR L'ENSEMBLE DES PREPARATIONS D'UN JOURNEE TYPE EN HH :MM :SS



Le temps ajouté durant la préparation pour la présentation/détection de la caméra est ensuite gagné sur le temps de libération de la préparation. En effet, le contrôle analytique effectué en fin de préparation rajoute du temps d'analyse et donc de libération.

### III.3.2 UEC

La modélisation a permis de simuler un temps d'analyse par DRUGCAM® allant de 28 secondes (temps de présentation/détection du flacon de 5 secondes + temps de détection de la seringue de 3 secondes+ temps de libération) à 134 secondes (14 flacons à reconstituer).

Sur une journée type, un contrôle de l'intégralité des préparations ajouterait en moyenne 60 secondes par préparations soit presque 20 minutes par jour. Compte tenu qu'actuellement il n'y a pas de contrôle de ces préparations, la DRUGCAM® est la meilleure solution. .

Ainsi, le contrôle des 84% de préparations contrôlables (préparations standards + préparations de médicaments expérimentaux) pourrait en théorie se faire entièrement par DRUGCAM® sans impacter sur le temps de libération final. En revanche, il faudra prévoir un PPH supplémentaire (45 000€/an) contre un temps technicien (33 000€/an) pour absorber ces 6 heures de temps cumulés de préparations en plus par jour. Cela représente un coût moyen sur 7 ans de 120 000€/an, soit 1 400€ par pourcentage de préparations contrôlées.

Pour les méthodes analytiques, les 25% de préparations analysables (préparations standards + préparations de médicaments expérimentaux) nécessiteront un appareil supplémentaire

et la création d'un poste de technicien de laboratoire supplémentaire pour absorber le temps de contrôle supplémentaire : soit un coût moyen sur 7 ans de 108 000€/an, soit 4300€ pour 1% de préparations contrôlées.

## Discussion

Le contrôle vidéonumérique est une méthode de contrôle *in process* qui assiste le préparateur tout au long de la préparation. Il permet ainsi d'éviter les erreurs d'inattention. Il enregistre l'ensemble de la préparation ce qui assure la traçabilité essentielle d'un point de vue légal. Ce système reconnaît les flacons ce qui permet une plus grande exhaustivité par rapport aux méthodes analytiques (24,25). La reconnaissance des volumes permet également de pouvoir contrôler toutes les seringues, ce qui n'était pas possible avec le contrôle analytique (26,28). En revanche, la reconnaissance des produits colorés en rouge ou bleu n'est pas encore au point (30). Enfin, le système permettrait de reconnaître certains flacons de médicaments expérimentaux (29). Cette solution paraît facile à mettre en place et suffisamment adaptable pour s'intégrer au processus de préparation. De plus, elle ne nécessiterait pas de préparateurs supplémentaires. L'erreur détectée au moment de la préparation permet un gain de temps et permet d'éviter des coûts supplémentaires du fait que la préparation ne sera pas refaite contrairement aux méthodes analytiques.

L'acquisition de cet outil a nécessité au préalable une étude de faisabilité. En effet, la DRUGCAM® a des limites :

- mauvaise détection des produits colorés en rouge ou bleu
- nécessité de présenter chaque flacon et chaque volume à la caméra,
- nécessité de présenter le volume de la seringue à 0,
- changement de support de présentation pour les seringues de 1 et 5 ml,
- nécessité d'avoir un datamatrix sur la poche de solvant pour son identification,
- nécessité de manipuler sous isolateur, le prototype sous hotte n'était pas encore commercialisé,
- pas de reconnaissance des numéros de flacons pour les médicaments expérimentaux.

Après une cartographie de nos préparations, nous avons pu estimer un taux de faisabilité de 93% pour l'UPCO et 74% pour l'UEC. Contre 50% pour l'UPCO si l'analyse par contrôle analytique était optimisée. D'autres centres, après un fort travail d'adaptation et de prise en mains des appareils obtiennent de meilleurs résultats sur le contrôle analytique. Ainsi, l'hôpital Armand Trousseau à Paris contrôle 87% de ses préparations avec le QC Prep® (40).

Le CHU de Bordeaux en contrôle 80% avec l'HPLC (49). Les médicaments expérimentaux ne sont pas contrôlables pas ces méthodes.

On peut donc conclure à la faisabilité de la mise en place de ce contrôle au sein des deux unités.

Ces taux de faisabilité sont susceptibles d'être modifié après les phases de test. En effet, l'évolution des pratiques et du logiciel pourrait à terme lever le blocage de certains critères limitant. Pour les médicaments expérimentaux, une levée manuelle pour photographier le numéro de flacon permettra d'augmenter ce pourcentage de préparations contrôlables.

Afin d'avoir une idée de l'impact de ce système sur la productivité des unités, une modélisation a été effectuée. Le temps moyen de préparation à l'UPCO recueillie prospectivement est de 3 minutes 28 secondes par préparation. Ce temps moyen est quelque peu faussé car il n'inclut pas le temps de reconstitution à l'avance (par exemple le cyclophosphamide). Le CHU de Grenoble trouve un temps moyen de préparation avec DRUGCAM® de 2 minutes 36 secondes(30).

La modélisation a permis d'estimer que l'analyse par DRUGCAM® ajouterait 47 secondes par préparations. Ce temps est basé sur le temps de présentation à la caméra et un temps de détection de 0,5 secondes(24). Ce temps ajouté est faiblement impacté par une réorganisation des isolateurs en fonction du type de préparations.

Une autre modélisation comparant les temps de préparations cumulés du contrôle actuel, du contrôle mixte DRUGCAM® et QC Prep® et d'un contrôle uniquement avec la DRUGCAM® a permis d'observer que le contrôle uniquement par DRUGCAM® serait moins chronophage que le contrôle actuel. En effet, le contrôle analytique effectué en fin de préparation rajoute du temps d'analyse et donc de libération. Il faudra déterminer si cette simulation se confirme en condition réelle.

.

A l'UEC, cette modélisation a permis de déterminer un temps ajouté de 60 secondes par préparation. L'installation de la DRUGCAM® rajouterait environ 20 minutes de préparation et contrôle par jour mais permettrait un contrôle de 74% des préparations.

Ce temps est surestimé car le temps moyen de préparation de base pris pour la modélisation inclus le temps de contrôle actuel (checklist).

Il faut également prendre en compte que ce taux de faisabilité est susceptible de changer au cours du temps en fonction du type d'essais cliniques. En effet, l'unité des essais cliniques traitant plus de 350 essais différents (injectables et per os) et sachant que ces protocoles sont souvent d'une courte durée, le changement des stocks est permanent.

Ce changement permanent de la liste des médicaments expérimentaux sera également à prendre en compte pour le temps ajouté pour l'enregistrement des nouveaux flacons alimentant la base de données.

Un rapport coût-efficacité a montré un coût de 200€ par pourcentage de préparations contrôlées supplémentaire. Mais cet outil permet de multiplier le taux de préparations contrôlables par 3. Rapporté à l'activité, le contrôle par DRUGCAM® est moins coûteux que le contrôle analytique.

Ces données de modélisation seront à conforter avec la phase de test.

Ces phases de test vont permettre d'évaluer l'impact global sur la production des deux unités.

Pour les médicaments expérimentaux, l'objectif principal reste de déterminer le pourcentage de préparations réellement contrôlables par DRUGCAM®. Plusieurs améliorations sont attendues :

- le prototype sous hotte conditionnera la phase de test,
- la présence et la lecture de datamatrix lisible et complet contenant le numéro de lot, le numéro de flacons permettrait d'augmenter le nombre de préparations analysables. Certains laboratoires ne renseignant pas ces datamatrix, la lisibilité de ces données sera testée pendant la phase de test.

Cette méthode étant novatrice et nouvelle, il n'existe que peu d'études l'évaluant en condition réelle (24,26). De plus, elle n'est pas encore utilisée en routine pour les médicaments expérimentaux (29). De ce fait, sa mise en place et sa qualification doivent être rigoureuses. Une base solide permettra la comparaison de cette méthode à la situation actuelle.

## Conclusion

Suite à notre volonté d'amélioration du taux de préparations contrôlées à la PUI de l'IUCT, une revue de l'ensemble des méthodes de contrôle disponible sur le marché nous a montré que plusieurs solutions ont été possibles :

- l'amélioration du contrôle analytique,
- le développement du contrôle par HPLC également présent à la PUI,
- le choix d'une nouvelle méthode.

Les méthodes *in process* semblent exhaustives mais peu fiables alors que les méthodes analytiques semblent fiables mais peu exhaustives. La solution DRUGCAM® semble réunir ces deux critères.

Une étude de faisabilité a permis de conclure à la faisabilité de l'installation du contrôle vidéonumérique au sein des deux unités pour :

- 93% des préparations d'anticancéreux injectables standards,
- 74% des préparations de médicament expérimental injectables.

Une modélisation a permis d'estimer un temps de préparation et contrôle ajouté de:

- 47 secondes pour les préparations d'anticancéreux injectables standards,
- 60 secondes pour les préparations de médicament expérimental injectables.

Par rapport au contrôle analytique, la DRUGCAM® est coût-efficace.

Ces données seront confortées lors de la phase de test qui évaluera véritablement l'impact sur la productivité des unités et le taux de médicaments expérimentaux réellement contrôlables.

Des améliorations sont attendues telles que le prototype sous hotte, l'interface complète avec CHIMIO®, la lecture des datamatrix complets.

Une évolution des pratiques et du logiciel pourra peut-être à terme permettre la levée des critères bloquants et ainsi permettre d'approcher de l'exhaustivité du contrôle des préparations d'anticancéreux injectable, médicaments expérimentaux inclus.

## Bibliographie

1. Ponsele M, Nicolas N, Clémence C, Mougeot M. Élaboration du plan de gestion des risques de la préparation des cytotoxiques à l'UCPC des Hôpitaux Privés de Metz - GERPAC [Internet]. 2012 [cited 2016 Feb 17]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article807>
2. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation. 2007.
3. ISO 14644-1:2015 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Partie 1: Classification de la propreté particulière de l'air. 2015.
4. Pharmacopée Européenne 8ème édition. 2012.
5. Pharmacopée Française, 11ème édition. 2012.
6. Descout J, Grignon C, Coulon S, Dauphin A. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français - GERPAC [Internet]. 2011 [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article733>
7. Carrez L. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies: double contrôle ou systèmes gravimétriques. Université de Genève; 2013.
8. Carrez L, Falaschi L, Cingria L, Sadeghipour F, Bouchoud L, Bonnabry P. Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies : Exemple de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Pharmactuel [Internet]. 2014 [cited 2015 Nov 23];47(2). Available from: <http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/956>
9. Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, Perneger T, Bonnabry P. Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study. Eur J Clin Pharmacol. 2007 Aug;63(8):769–76.
10. Garnerin P, Perneger T, Chopard P, Arès M, Baalbaki R, Bonnabry P, et al. Drug selection errors in relation to medication labels: a simulation study. Anaesthesia. 2007 Nov 1;62(11):1090–4.
11. Gaba DM, Howard SK. Fatigue among Clinicians and the Safety of Patients. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1249–55.
12. Dawson D, Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. Nature. 1997 Jul 17;388(6639):235–235.
13. Les caméras prennent le relais - Ma revue n° 207 du 01/06/2008-Revues- Le Moniteur des pharmacies.fr.
14. Lebel D, Ponton M, Racine M-C, Bussièrès J-F. Application pratique de la télépharmacie pour les préparations stériles de médicaments. Pharmactuel. 2008;41(1):44–7.

15. Lebel D, Thibault M, Bussières J-F. Asynchronous Validation and Documentation of Sterile Compounding in a Hospital Pharmacy. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63(4):323–7.
16. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci PWS*. 2001 Jun;23(3):102–6.
17. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B, et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? *Biomed Pharmacother Biom ed Pharmacothérapie*. 2011 Feb;65(1):17–21.
18. Basuyau F, Brunelle P. Comparaison de deux mesures physiques rapides pour le contrôle de la dose des préparations injectables de médicaments anticancéreux avant administration : application au 5-fluorouracile. *J Pharm Clin*. 2000 May 30;19(1):5–9.
19. Martin M, Fercocq C, Choquet M, Linossier R, Pons J-L, Descoutures J-M. Contrôle libératoire des préparations de chimiothérapie : gravimétrie per process versus FIA - application au 5-FU - GERPAC [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1228>
20. Carrez L, Bouchoud L, Fleury S, Combescure C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou système gravimétrique ? *Pharm Hosp Clin*. 2014 Sep;49(3):206–7.
21. Chauvet P. Développement, management et évaluation d’un projet innovant en milieu hospitalier: Application au dispositif “DRUGCAM.” Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Nantes; 2011.
22. Le Franc B, Chauvet P, Griesemann E, Cante J-P. Evaluation de la faisabilité d’un contrôle libératoire des préparations de cytotoxiques par capture vidéo - GERPAC [Internet]. 2009 [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article136>
23. Chauvet P, Le Franc B, Griesemann E, Cante J-P. Impact qualité d’un dispositif de contrôle vidéo des préparations de cytotoxiques- Hopipharm Nantes. 2011 [cited 2016 May 4];(P91). Available from: <http://www.synprefh.org/espace-congres/hopipharm/archives/conferences-enregistrees-Nantes-2011/index.phtml>
24. Dalifard B, Dermu M, Le Franc B, Griesemann E, Cante J-P. Reconnaissance des flacons d’Erbitux<sup>®</sup>, de Cisplatine et de Navelbine<sup>®</sup> par analyse vidéo : Validation en conditions réelles de l’identification des flacons - GERPAC [Internet]. 2012 [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article879>
25. Chourbagi A, Delbary E, Dalifard B, Le Franc B, Cante J-P. Reconnaissance des flacons de cytotoxiques par analyse vidéo : validation en conditions réelles. HOPIPHARM. 2014 [cited 2016 Jan 14]; Available from: <http://www.synprefh.org/espace-congres/hopipharm/archives/conferences-enregistrees-larochelle-2014/index.phtml>

26. Tron C, Bedoucha C, Dalifard B, Le Franc B, Cante J-P. Validation de la détection des volumes de seringues par vidéocapture: application à la seringue de 10mL. Congrès: Hopipharm;Lyon. 2013 [cited 2016 May 4]; Available from: <http://www.synprefh.org/espace-congres/hopipharm/archives/conferences-enregistrees-lyon-2013/index.phtml>
27. Le Franc B, Dalifard B, Cante J-P. Un oeil numérique à l'hôpital. Sécuriser la préparation des chimiothérapies. Rev Hosp Fr. 2014;557(Mars Avril):54-5.
28. Henriquet M, Fougereau E, Benizri F. Reconnaissance des volumes des seringues de 1ml et 3ml à l'aide de l'analyse vidéo - GERPAC [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1192>
29. Henriquet M, Duran S, Fougereau E, Benizri F. Validation de l'identification des flacons d'essais cliniques par la méthode de contrôle vidéo Drugcam. Congrès Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO. 2015 [cited 2016 Jan 14]; Available from: <http://www.sfpo.com/congres-sfpo-2015-nantes-la-cite-14-15-et-16-octobre-2015/>
30. Grave A. Etude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéo-informatique Drugcam pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux. Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Grenoble; 2015.
31. Rouessac F, Rouessac A, Cruché D. Analyse chimique - 6e éd.: Méthodes et techniques instrumentales modernes. Dunod; 2004. 482 p.
32. Mendham J. Analyse chimique quantitative de Vogel. De Boeck Supérieur; 2005. 924 p.
33. Couder F, Habert L, Bousquet C, Respaud R, André V, Tournamille J-F, et al. Analyse des résultats de dosages analytiques de chimiothérapie obtenus par différents centres français. Congrès Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO 2011. France.13octobre 2011. communication orale. Congrès Société Fr. Pharm. Oncol. SFPO 2011. Congrès Société Fr Pharm Oncol SFPO 2011 [Internet]. 2011 Oct 13 [cited 2016 Jan 14]; Available from: <http://www.sfpo.com/congres-sfpo-2011/>
34. Feutry F, Exquis A, Falaschi L, Guichard N, Odou P, Bonnabry P, et al. Evaluation d'un nouveau système de contrôle qualité des chimiothérapies par spectrophotométrie UV-visible (DrugLog®) - GERPAC [Internet]. 2015 [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1188>
35. Lelièvre B, Devys C. Qualitative and quantitative analysis of chemotherapy preparations. Eur J Hosp Pharm. 2010;16(4):33-8.
36. Camut A, Khalife A, Noirez V. Impact de la mise en place d'une méthode analytique de contrôle des préparations d'anticancéreux: l'expérience messine. Congrès Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO 2009. Cannes Mandelieu. France.15-16 octobre 2009. Poster 10. Congrès Société Fr Pharm Oncol SFPO 2009 Cannes Mand [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2016 Jan 14]; Available from: <http://www.sfpo.com/congres-mandelieu-2009/>

37. Camut A, Noirez V, Khalife A. Validation d'un module de formation à l'utilisation du spectrophotomètre Multispec pour le dosage des anticancéreux injectables - GERPAC [Internet]. 2009 [cited 2016 Jan 14]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article118>.
38. Aubert J. Acquisition et mise en place d'un automate de contrôles analytiques des préparations injectables de cytotoxiques dans une unité de biopharmacie oncologique. Impact qualité et conséquences sur l'organisation de l'unité. Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Tours; 2009.
39. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M. Contrôle rapide et fiable des préparations de chimiothérapies à base d'anticorps monoclonaux à l'aide de l'automate Multispec®. *Ann Pharm Fr.* 2010 May;68(3):163–77.
40. Chouquet T, Morand K, Benoît G. Mise en place du contrôle analytique des préparations de chimiothérapies injectables de faible volume - GERPAC [Internet]. 2014 [cited 2016 Feb 17]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1039>
41. Cassard B, Clément R, Prognon P, Bourget P. La Spectroscopie Raman, une solution ultra-rapide et non destructrice pour le Contrôle de Qualité Analytique des solutions injectables ; application aux oxazaphosphorines - GERPAC [Internet]. 2009 [cited 2016 Mar 31]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article140>
42. Bourget P, Amin A, Moriceau A, Cassard B, Vidal F, Clement R. La Spectroscopie Raman (SR) : un nouvel outil adapté au contrôle de qualité analytique des préparations injectables en milieu de soins. Comparaison de la SR aux techniques CLHP et UV/visible-IRTF appliquée à la classe des anthracyclines en cancérologie. *Pathol Biol.* 2012 Dec;60(6):369–79.
43. Amin A, Merlette C, Vidal F, Troude P, Corriol O, Bourget P. La spectroscopie Raman appliquée au contrôle de qualité analytique des médicaments injectables : évaluation technique et économique versus CLHP et UV/visible-IRTF. *Pharm Hosp Clin.* 2014 Jun;49(2):e23.
44. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Lagarce F. Comparison of Raman spectroscopy vs. high performance liquid chromatography for quality control of complex therapeutic objects: model of elastomeric portable pumps filled with a fluorouracil solution. *J Pharm Biomed Anal.* 2014 Mar;91:176–84.
45. Delis B, Vigneron J, Sobalak N, Zenier H, Nicolas A. Contrôle analytique des préparations cytotoxiques : bilan de 7ans d'activité et perspectives. *Pharm Hosp Clin.* 2015 Jun;50(2):233–42.
46. Barin B, Fayad N, Rochard S, Baumgartner P. Spectre RAMAN : premier pas vers une méthode simple (sans échantillon, sans destruction) de contrôle des préparations d'anticancéreux ? - GERPAC [Internet]. 2010 [cited 2016 Mar 31]. Available from: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article37>

47. He S, Vantard N, Bonnet-Gonnet J, Schwiertz V, Ranchon F, Alloux C, et al. La spectrophotométrie UV couplée à la spectroscopie Raman pour l'identification et le dosage pré-libératoire des préparations de médicaments anticancéreux de la classe des anthracyclines- SFPO. 2013 [cited 2016 Mar 31]; Available from: <http://www.sfpo.com/congres-sfpo-2013/>
48. Watt S, Antier D, Jacques V, Grassin J. Validation et mise en place d'un nouveau programme de contrôle-qualité des cytotoxiques reconstitués en unité centralisée. *J Pharm Clin*. 2002 Nov 19;21(3):179–82.
49. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *J Pharm Biomed Anal*. 2009 Jul 12;49(5):1213–20.
50. Blain S. Analyse par injection en flux continu (FIA) | Techniques de l'Ingénieur. 2006.
51. Bourget P, Perello L, Demirdjian S. Place et spectre fonctionnel de l'HPTLC dans un programme d'assurance qualité pharmaceutique hospitalier. *Pathol Biol*. 2001 Feb;49(1):86–95.
52. Paci A, Borget I, Mercier L, Azar Y, Desmaris RP, Bourget P. Safety and quality assurance of chemotherapeutic preparations in a hospital production unit: acceptance sampling plan and economic impact. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2012 Jun;18(2):163–70.
53. CCLIN Sud-Ouest. Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé. 2002.
54. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Troude P, Baillet-Guffroy A. The contribution of Raman spectroscopy to the analytical quality control of cytotoxic drugs in a hospital environment: eliminating the exposure risks for staff members and their work environment. *Int J Pharm*. 2014 Aug 15;470(1–2):70–6.

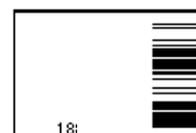
# Annexes :

## ANNEXE 1: FICHE DE FABRICATION

<b>IPP : 201</b>		(F)
<b>H</b>	<b>N</b>	
Né(e) le : 8 (67 ans 6 mois)		
Service : (IUC 6530) Hdj		
<b>TRASTUZUMAB SOUS-CUTANE 600 mg</b>		
seringue 5 ml (sans)	Vol. préparé : 5 ml	
	Vol à perfuser : 5 ml	
Sous-cutanée sur 5 min		
Administrer le : <b>14/04/2016 à 08:45</b>		
Fabriqué le : 13/04/2016 à 09:41		
Périmé le : 11/05/2016 à 09:41		
A conserver : entre +2 et +8°C		
N° Ordonnancier <b>18</b>		
Liste 1 : respecter les doses prescrites		

<b>IPP : 201</b>		(F)
<b>H</b>	<b>N</b>	
Né(e) le : 8 (67 ans 6 mois)		
Service : (IUC 6530) Oncologie U1 2B Hdj		
<b>TRASTUZUMAB SOUS-CUTANE 600 mg</b>		
seringue 5 ml (sans)	Vol. préparé : 5 ml	
	Vol à perfuser : 5 ml	
Sous-cutanée sur 5 min		
Administrer le : <b>14/04/2016 à 08:45</b>		
Fabriqué le : 13/04/2016 à 09:41		
Périmé le : 11/05/2016 à 09:41		
A conserver : entre +2 et +8°C		
N° Ordonnancier <b>18</b>		
Liste 1 : respecter les doses prescrites		

**DUPLICATA** Livraison le : 13/04/2016 à 16:50



Date reconstitution : 13/04/2016		<b>FICHE DE FABRICATION</b>		Service : Oncologie U1 2B Hdj		
Heure reconstitution : 09:41		N° Ordo : 18		Prescripteur :		
Patient : <b>H</b>	<b>N</b>			Cycle : <b>39</b>	Jour : <b>1</b>	
<b>IPP : 20</b>	Né(e) le :			Administrer le : 14/04/2016		
<b>TRASTUZUMAB Entretien (Néo)</b>						
Voie d'administration : Sous-cutanée						
<b>TRASTUZUMAB SOUS-CUTANE (HERCEPTIN SC 600MG/5ML SOL) 600 mg</b>						
Seringue 5 ml(sans)				(N° lot :)		
Volume final : 5 ml						
RECONSTITUTION				DILUTION		
Spécialité	Dosage	Num. lot	Vol. (ml)	Solvant	Vol. à Prélever	Dose utilisée
HERCEPTIN SC 600MG/5ML SOL	600 mg	B1018	5 ml	Prêt à l'emploi	Totalité 5 ml	600 mg
Stabilité : 11/05/2016 à 09:41 , entre +2 et +8°C				<b>TOTAL</b>	<b>5 ml</b>	<b>600 mg</b>
MODE OPERATOIRE			COMMENTAIRE FABRICATION			
Ordonnance validée par :		Val. plateau :		Manipulateur :		
B		P		B		

 <b>ONCOPOLE</b> <small>TOTALISERE I FRANCE</small>	Page n°1 sur 1
<b>Chek-list : contrôle pré-fabrication des médicaments d'essais cliniques</b>	Indexation : UPCOECENR003DOC Version : 2 Date d'application : 28/04/2014

+	Nom de l'essai	
	Date	
	Patient	
	N° ordonnancier	

Documents nécessaires au contrôle :

- Fiche de fabrication (CHIMIO ou **excel**)
- Etiquettes (CHIMIO ou manuscrites)
- Prescription
- Si applicable, confirmation IVRS
- Si applicable (essai hors CHIMIO), ordonnancier

ELEMENTS CONTROLES	OUI	NON
Identité du patient (nom, prénom, date de naissance, âge) + N° inclusion/randomisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flacons préparés appartenant au bon essai clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produit correspondant à la dci (si plusieurs produits fournis dans l'essai)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nombre de flacons préparés correspondant à la dose prescrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si applicable, n° de flacons/lots préparés en adéquation avec confirmation IVRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de péremption compatible avec la date d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Volume à préparer conforme à la dose prescrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Matériel préparé conforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N° d'ordonnancier conforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etiquettes conformes (identité patient, nom de l'essai, si applicable produit préparé, date de fabrication, date de péremption, n° ordonnancier, voie d'administration, modalités de conservation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Contrôle réalisé par (Nom)	Rôle	Signature	Date

TITRE et RESUME en anglais

FEASIBILITY STUDY FOR THE INSTALLATION OF CONTROL DIGITAL VIDEO FOR CANCER PREPARATION IN THE PHARMACY OF THE UNIVERSITY INSTITUTE OF CANCER OF TOULOUSE

The Pharmacy Usage Indoor of the University Institute of Cancer of Toulouse prepares 95,000 anticancer per year with 3600 experimental drug preparations in these two production units: Pharmacy Clinical Oncology unit and the clinical trials both ISO9001 certified.

Currently, the PUI uses two control methods. Analytical control regards only 30% of the standard anticancer preparations. The dual visual control input and output of experimental drugs preparations.

To comply with Good Manufacturing Practice, the PUI must increase the control rate.

For this, we conducted a literature review allows us to identify a comprehensive control method, reliable, fast, low cost and applicable for experimental drugs. The digital video control responds to as many of these criteria.

The main objective of this work was to evaluate the feasibility of this control for preparations in both units by assessing the completeness and impact on the productivity.

We performed retrospective and prospective collections to define an average time and mapping of preparations. Then we modeled the preparation by time control.

74% of the experimental drug preparations and 93% of standard anticancer preparations can be controlled. Based on modeling, the time controlled by DRUGCAM® is cost effective.

This work allowed us to conclude the feasibility of installing this control within our PUI which must be confirmed during the installation phase.

RESUME en français :

La Pharmacie à Usage Intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse prépare 95 000 anticancéreux par an dont 3 600 préparations de médicaments expérimentaux au sein de ces deux unités de production : l'unité de pharmacie clinique oncologique et l'unité des essais cliniques toutes deux certifiées ISO9001.

Actuellement, la PUI utilise deux méthodes de contrôle Le contrôle analytique qui concerne seulement 30% des préparations d'anticancéreux standards. Le double contrôle visuel en entrée et sortie des préparations des médicaments expérimentaux.

Pour se conformer aux Bonnes Pratiques de Préparation, la PUI doit augmenter ce taux de contrôle.

Pour cela, nous avons effectué une revue de la littérature nous permettant d'identifier une méthode de contrôle exhaustive, fiable, rapide, à un faible coût et applicable pour les médicaments expérimentaux. Le contrôle vidéonumérique répond au plus grand nombre de ces critères.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la faisabilité de ce contrôle pour les préparations dans les deux unités en évaluant l'exhaustivité et l'impact sur la productivité.

Nous avons procédé à des recueils rétrospectifs et prospectifs afin de définir un temps moyen et une cartographie des préparations. Puis nous avons modélisé le temps de contrôle par préparation.

74% des préparations de médicaments expérimentaux et 93% de préparations d'anticancéreux standards pourront être contrôlées. D'après la modélisation, le temps du contrôle par DRUGCAM® est coût-efficace.

Ce travail nous a permis de conclure à la faisabilité de l'installation de ce contrôle au sein de notre PUI qui devra être confirmée durant la phase d'installation.

---

DISCIPLINE : Sciences Pharmaceutiques

---

MOTS-CLES :

Anticancéreux, Préparations injectables, Méthodes de contrôle, vidéonumérique, étude de faisabilité

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE :

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex