



Comment prévenir les problématiques de stabilité et d'incompatibilité physico-chimique des chimiothérapies injectables lors de la mise en place d'essais cliniques : développement de l'outil RECITal au sein du groupe hospitalier Timone

Théau Du Repaire

► **To cite this version:**

Théau Du Repaire. Comment prévenir les problématiques de stabilité et d'incompatibilité physico-chimique des chimiothérapies injectables lors de la mise en place d'essais cliniques : développement de l'outil RECITal au sein du groupe hospitalier Timone. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01913814

HAL Id: dumas-01913814

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01913814>

Submitted on 6 Nov 2018

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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu le 19 octobre 2018

Par M. Théau DU REPAIRE

Né le 3 Octobre 1990 à la Croix Rousse (69)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**COMMENT PREVENIR LES PROBLEMATIQUES
DE STABILITE ET D'INCOMPATIBILITE PHYSICO-CHIMIQUE
DES CHIMIOETHERAPIES INJECTABLES
LORS DE LA MISE EN PLACE D'ESSAIS CLINIQUES :
DEVELOPPEMENT DE L'OUTIL RECITAL AU SEIN DU GROUPE
HOSPITALIER TIMONE.**

----oOo----

JURY :

Président : Pr Patrice VANELLE
Membres : Dr Bénédicte DELUCA BOSC
Dr Bertrand POURROY
Dr Audrey CASTET NICOLAS

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Patrice VANELLE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, j'espère vous avoir convaincue par la pertinence et la qualité de ce travail. Vous trouverez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Madame Le Docteur Audrey CASTET NICOLAS,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Bertrand POURROY,

Je te remercie d'avoir accepté de codiriger cette thèse. Merci pour ton soutien et tes conseils dans la réalisation de ce travail et des autres que nous avons menés à Oncopharma. Merci pour ton humour décapant (!) qui facilite grandement le travail.

Madame le Docteur Bénédicte DELUCA BOSC,

Je te remercie pour ton aide, ta disponibilité et ton accompagnement tout au long de ce travail. Merci pour tes nombreuses relectures. Merci de supporter mes « bonnes » blagues même en lendemain de match. Je garde un très bon souvenir de mon passage aux essais cliniques. Longue vie aux Olympiques.

Merci à tous les deux, travailler avec vous a vraiment facilité la réalisation de ce travail.

A ma famille et mes amies :

A mes parents, merci de m'avoir soutenu durant ces études et notamment durant les années de préparation de concours. Merci pour votre présence, merci pour votre générosité.

A mes frères et sœurs, beau-frère et belle-sœur, merci pour votre présence. Merci de contribuer au maintien et à l'élargissement de ce cocon familiale.

Aux membres de la TH, faire partie de cette éminente confrérie a toujours été un honneur. Quoi qu'il arrive, malgré le temps et la distance, nous nous retrouvons systématiquement. Tels des oiseaux migrateurs nous nous rassemblons plusieurs fois par an sur notre colline. Merci à Dany de participer à l'entretien de ce lien. Merci à vous les potes.

Aux petits potes, Clem, Bruce, Mama, Jordy, Carlos, Duga, Elli, Mich. Pour toutes ces années à poncer le CHA, Lyon, Annecy, Val d'Isère, Sanary... Belle époque !

A la belle équipe Marseillaise, Audette, Anouk, Pablo, Marie, Camille, Adri, Raton, Morane, Julien, Bart, Clem. Belles rencontres ! Merci pour ces chouettes années Marseillaises pleines de soleil, de jaunes, de rhum, de calanques, de Marengo...

A l'équipe Gapençaise, Agathe, Charleli, Marie, Victor, Thomas, Clemclem (encore!). Merci pour ces 6 mois enneigés !

A Pablo et Raton (aka Ratoune), qui méritent bien leur propre ligne. Merci vous avez grandement participé à l'amour de la Pharmacie Hospitalière !

A LeLe, THE coloc. Je garde un superbe souvenir de cette période de colocation. Merci pour tous ces chouettes souvenirs.

A ma Lu, Merci pour toutes ces belles années. Merci pour ton soutien et ton réconfort pendant ces longues études. Merci ma Lu, je suis heureux de partager tous ces moments avec toi.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	7
TABLE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
GLOSSAIRE	9
INTRODUCTION.....	11
PARTIE 1 : LE PHARMACIEN DANS LES ESSAIS CLINIQUES	13
1. ORGANISATION DE LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE EN FRANCE.....	13
1.1. NOTIONS RELATIVES A LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE ET AUX ESSAIS CLINIQUES	13
2. LE PHARMACIEN DANS LES ESSAIS CLINIQUES - EXEMPLE DE LA PHARMACIE DE L'HOPITAL DE LA TIMONE.....	18
2.1. MISSIONS ET ROLES DU PHARMACIEN DANS LES ESSAIS CLINIQUES (7).....	18
3. PRESENTATION DU SECTEUR « ESSAIS CLINIQUES » DE LA PUI TIMONE	21
3.1. GENERALITES.....	21
3.2. LES RESSOURCES MATERIELLES	21
3.3. ACTIVITE DU SECTEUR	22
4. PRESENTATION DU SECTEUR « ONCOPHARMA » DE LA PUI TIMONE	22
4.1. GENERALITES.....	22
4.2. LES RESSOURCES MATERIELLES	23
4.3. ACTIVITE DU SECTEUR	23
5. L'ARTICULATION ENTRE LES DEUX SECTEURS	23
PARTIE 2 : LA STABILITE DES PRODUITS MEDICAMENTEUX ET LEURS COMPATIBILITE PHYSICO CHIMIQUE	25
1. LA STABILITE	25
2. L'INSTABILITE.....	26
2.1. L'INSTABILITE CHIMIQUE.....	26
2.2. L'INSTABILITE PHYSIQUE	27

3. LES CONSEQUENCES DE L'INSTABILITE	33
3.1. PERTE D'EFFICACITE	33
3.2. TOXICITE.....	33
4. LE ROLE DES PHARMACIENS	34
4.1. LA RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	34
5. SOURCES D'INFORMATIONS.....	36
5.1. LES SOURCES OFFICIELLES.....	36
5.2. L'IMPORTANCE DES INFORMATIONS.....	39
6. EXEMPLE PRATIQUE D'ETUDE DE STABILITE	40
6.1. INTRODUCTION	41
6.2. MATERIELS ET METHODE.....	41
6.3. RESULTATS.....	41
6.4. DISCUSSION CONCLUSION.....	43
<u>PARTIE 3 : DEVELOPPEMENT ET EVALUATION D'UN NOUVEL OUTIL : RECITAL.....</u>	<u>46</u>
1. INTRODUCTION	46
2. MATERIELS ET METHODE.....	47
2.1. REALISATION DE LA FICHE RECITAL	47
2.2. RECHERCHE DES INFORMATIONS MANQUANTES LORS DES MISES EN PLACE AVANT RECITAL - REVUE DES ESSAIS CLINIQUES DE CHIMIOTHERAPIE INJECTABLE 2017 -2018.....	47
2.3. MISES EN PLACE DE L'OUTIL RECITAL ET EVALUATION	47
3. RESULTATS	48
3.1. FICHE RECITAL.....	48
3.2. RECHERCHE DES INFORMATIONS MANQUANTES LORS DES MISES EN PLACE AVANT RECITAL - REVUE DES ESSAIS CLINIQUE DE CHIMIOTHERAPIE INJECTABLE 2017 -2018	48
3.3. RECHERCHE DES INFORMATIONS MANQUANTES LORS DES MISES EN PLACE APRES RECITAL – EVALUATION DE LA FICHE RECITAL	50
4. DISCUSSION.....	51
4.1. LES INFORMATIONS MANQUANTES LORS DES MISES EN PLACE AVANT RECITAL	51
4.2. LES INFORMATIONS MANQUANTES LORS DES MISES EN PLACE APRES RECITAL	52
<u>CONCLUSION.....</u>	<u>54</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>57</u>

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Organigramme de la recherche biomédicale (conçu à partir des articles du livre 1er « Protection des personnes en matière de santé » du CSP en vigueur en 2012)	17
Figure 2 : Exemple de données fournies par la base de données Stabilis®	38

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé des résultats de compatibilité du blinatumomab avec les 39 molécules testées	42
Tableau 2 : Nombre d'essais pour lesquels il manque x informations	49
Tableau 3 : Nature des informations manquantes à la MEP pour les 18 essais concernés	49
Tableau 4 : Nombre d'essais pour lesquels il manque x informations après retour de la fiche RECITaI.....	50
Tableau 5 : Nature des informations manquantes après retour de la fiche RECITaI	50

LISTE DES ABREVIATIONS

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPP : Bonne Pratique de Préparation

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRO : Organisation de Recherche Clinique par Contrat

DEHP : di-(2-éthylhexyl)phtalate

DM : Dispositif Médical

ECOP : société européenne de pharmacie oncologique

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EVA : Éthylène Vinyle Acétate

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

ICH : International Conference of Harmonisation

MEP : Mise en place

PI : Investigateur Principal

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PVC : Polychlorure de Vinyle

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

TEC : Technicien d'Etude Clinique

URC : Unité de Reconstitution des Chimiothérapie

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

GLOSSAIRE

Bonnes Pratiques Cliniques : Ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité, l'authenticité de leurs données scientifiques et le respect de l'éthique.

Contract Research Organisation : voir organisme prestataire de service

Investigateur : personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Il s'agit pour les essais cliniques de médicaments d'un médecin, qui doit justifier d'une expérience appropriée. Sur un site, si l'essai clinique est réalisé par une équipe, le promoteur nomme un investigateur principal. Les autres médecins qui participent à la recherche sont appelés investigateurs associés ou co-investigateurs. Leur activité est sous la responsabilité de l'investigateur principal. Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs (études multicentriques), il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

Médicament expérimental : Médicament utilisé dans la recherche biomédical. Il peut s'agir, d'un nouveau principe actif sous forme pharmaceutique, d'un placebo (expérimenté ou utilisé comme référence), d'un médicament bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais utilisés différemment (nouveau conditionnement, nouvelle indication).

Mise en place : rencontre entre le pharmacien hospitalier responsable du circuit des médicaments expérimentaux du site et le promoteur ou son représentant (CRO). L'objectif est de définir les termes de la gestion pharmaceutique de l'essai sur le centre, présenter le protocole et le circuit du médicament expérimental et récupérer les documents réglementaires manquants.

Monitoring : activité consistant à surveiller le déroulement d'une recherche biomédicale et à s'assurer qu'elle est conduite en conformité avec le protocole et que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux BPC et aux dispositions législatives en vigueur. Ces contrôles de qualités sont réalisés en début et en cours d'essai sous la responsabilité du promoteur de la recherche. Cette fonction est assurée par le moniteur ou l'Attaché de Recherche Clinique (ARC) recruté par le promoteur à cet effet pour la durée de la recherche biomédicale.

Organisme prestataire de services (CRO Contract Research Organisation) : définit une personne physique ou morale chargée par un promoteur de mener à bien, à sa place, une ou plusieurs fonctions relatives à une recherche biomédicale. Ces activités sont mentionnées par

écrit et le promoteur reste responsable de la conformité de la recherche aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de la qualité et de l'intégrité de ses données.

Pharmacotechnie : discipline qui correspond à la réalisation et au contrôle de préparations magistrales ou hospitalières ainsi qu'à la préparation des mélanges pour nutrition parentérale. Elle est encadrée par les Bonnes Pratiques de Préparations.

Pré-visite : elle a lieu en amont de la mise en place entre le pharmacien du secteur « Essais Cliniques » et l'ARC promoteur responsable de l'essai. Elle a pour but d'établir un premier contact et de lister les informations indispensables qui devront être fournies pour le lancement effectif de l'essai clinique.

Promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain et en assure le financement. En pratique, le promoteur doit choisir l'investigateur, recruter des ARC, soumettre le protocole de la recherche au CPP et à l'ANSM, contracter une assurance de responsabilité civile couvrant les conséquences éventuelles de cette recherche, et déclarer à l'ANSM, au CPP et aux investigateurs les événements indésirables graves inattendus survenus au cours de la recherche. A la fin de la recherche, le promoteur avise l'autorité compétente et le CPP que la recherche est terminée, indique les raisons qui motivent l'arrêt de la recherche lorsqu'il est anticipé.

Protocole : Document daté, approuvé par le promoteur et par l'investigateur, intégrant le cas échéant les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche. C'est le texte rassemblant tous les éléments descriptifs d'une recherche biomédicale et qui précise les conditions dans lesquelles cette recherche doit être réalisée et gérée.

Randomisation : attribution aléatoire d'un traitement ou d'un schéma thérapeutique à une personne se prêtant à un essai clinique, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche.

Recherche impliquant la personne humaine : recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, le rôle du pharmacien hospitalier s'est enrichi et diversifié. Ses missions sont multiples : gestion et sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux (achat, approvisionnement, dispensation), stérilisation, pharmacotechnie, pharmacie clinique (analyse pharmaceutique des prescriptions médicales, éducation thérapeutique, conciliation médicamenteuse), vigilances.

Dans chacun de ces domaines, un des objectifs principaux du pharmacien est d'assurer la sécurité et la qualité du processus.

Une des missions spécifiques est la gestion des médicaments et dispositifs médicaux expérimentaux dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine. Le soutien à l'innovation et la recherche est une des priorités pour les institutions et notamment l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM). Chaque Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) des quatre hôpitaux de l'APHM possède un secteur « essais cliniques ». L'hôpital de la Timone est le site sur lequel se déroule la plus grande majorité des essais cliniques. Par conséquent le secteur « essais cliniques » de sa PUI est celui qui possède la plus grosse activité. Le circuit du médicament expérimental se doit donc d'être le plus efficient possible. Dans ce sens, depuis plusieurs années, la qualité et l'amélioration continue du circuit sont parmi les priorités des acteurs de ce secteur.

L'augmentation de l'activité est notamment liée à l'augmentation du nombre de chimiothérapies injectables expérimentales proposées en essais cliniques. Ces dernières nécessitent une préparation pharmaceutique réalisée en Unité de Reconstitution des Chimiothérapie (URC) localisée à la PUI Timone et faisant donc intervenir des acteurs pharmaceutiques d'un autre secteur. La préparation est une étape clef du circuit du médicament expérimental à sécuriser. Il existe cependant un risque d'accident important, lié aux problèmes d'instabilité et d'incompatibilité de ces nouveaux produits pour lesquels les informations existantes sont restreintes. La volonté de s'engager dans une démarche d'amélioration continue de la qualité des activités pharmaceutiques étant commune à l'ensemble des secteurs de la PUI il nous a paru opportun de chercher à sécuriser cette étape par la réalisation d'un travail mené en étroite collaboration entre le secteur « essais clinique » et le secteur « Oncopharma » de l'URC de la Timone.

L'objectif est de s'appuyer sur l'expertise de chacun des acteurs dans son domaine, pour réaliser un outil permettant de faciliter l'obtention de l'ensemble des informations de stabilité physique et chimique indispensables à la mise en place des essais cliniques concernés.

La fiche ainsi réalisée, baptisée RECITal (Recueil Essais cliniques Chimiothérapies Injectables Timone) est distribuée aux promoteurs avant le début des essais.

Elle doit ainsi permettre de sécuriser la mise en place de l'essai, en obtenant toutes les informations indispensables en termes de stabilité physico chimique des nouveaux produits, pour une réalisation optimale des préparations.

PARTIE 1 : LE PHARMACIEN DANS LES ESSAIS CLINIQUES

1. Organisation de la recherche impliquant la personne humaine en France

1.1. Notions relatives à la recherche impliquant la personne humaine et aux essais cliniques

Selon le Code de la Santé Publique (CSP), on entend par recherche impliquant la personne humaine, toute recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales (1). Elle comprend notamment l'ensemble des recherches portant sur les produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux (DM), etc.)

Les recherches sur un médicament (médicament expérimental ou existant, stratégies thérapeutiques innovantes) impliquant la personne humaine, correspondent à tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. L'objectif est de s'assurer de leur innocuité et de leur efficacité.

Durant les essais cliniques, sont enrôlés aussi bien des patients volontaires sains que des patients volontaires malades en fonction du stade de développement du médicament expérimental. Il existe quatre phases d'essais cliniques dont les objectifs vont varier :

- les essais de Phase I visent à tester le médicament sur un groupe restreint de volontaires sains (ou malade dans le cas des essais cliniques en oncologie) afin d'étudier les propriétés pharmacocinétiques et les actions pharmacologiques de la molécule testée.
- les essais de Phase II servent à évaluer l'efficacité du médicament auprès de volontaires malades. Ils doivent permettre également de définir les doses thérapeutiques en lien avec l'effet thérapeutique escompté, les critères d'innocuité, les principaux effets secondaires et permettre d'optimiser la forme pharmaceutique du médicament.
- les essais de Phase III sont des essais cliniques de plus grande échelle (nationale voire internationale), qui enrôlent une plus large cohorte de patients volontaires malades. Ils ont pour but de comparer le médicament à un placebo ou à d'autres molécules utilisées couramment en pratique clinique pour la même pathologie. L'objectif est d'évaluer le rapport bénéfices risques. Ces résultats sont un préalable pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou bien une extension d'AMM pour la pathologie explorée auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).
- les essais de Phase IV sont réalisés en post-AMM, lors de la commercialisation pour approfondir les connaissances sur le médicament ou investiguer d'éventuels effets indésirables

dans les conditions réelles d'utilisation.

1.1.1. Le cadre réglementaire

La France s'est dotée rapidement d'un arsenal législatif et réglementaire encadrant la recherche impliquant la personne humaine. Le but étant de protéger les personnes s'y soumettant, de définir les responsabilités de chacune des parties prenantes engagées et d'établir la transparence quant au bon fonctionnement de la recherche. La Loi Huriet-Sérusclat (2), adoptée le 20 Décembre 1988, garantit la protection des personnes se livrant à un essai clinique. Elle institue le consentement éclairé des personnes et évoque les notions de rapport bénéfices/risques. Elle impose au promoteur la souscription d'une assurance de responsabilité civile et crée des comités régionaux en charge de la protection des personnes. Leur mission consiste à vérifier que les protocoles de recherche soumis sont conformes à l'éthique et au respect de la personne. La législation européenne renforce cette loi avec la directive européenne n°2001/20/CE du 04 Avril 2001 qui harmonise les règles de vigilance dans l'ensemble des états membres. Sa transposition, en droit français, par la Loi de Santé Publique du 09 Août 2004 aboutit à des mesures plus contraignantes (3) :

- Obligation de déposer une demande d'autorisation auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) anciennement Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSAPS) qui s'assure de la faisabilité de l'essai clinique.
- Obtention d'un avis favorable mais consultatif par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB). Cet accord est devenu obligatoire avec la transformation des CCPPRB en Comité de Protection des Personnes (CPP) suite à la loi de bioéthique du 9 août 2004 (3).

Les prérogatives des CPP ont été amplifiées, suite à la Loi Jardé du 05 Mars 2012 et à son décret d'application du 16 Novembre 2016 (4). Le CPP a notamment pour mission, de vérifier les modalités éthiques de l'essai entrepris.

Afin de renforcer la transparence, les promoteurs des essais cliniques doivent également rendre compte à l'ANSM, dans les plus brefs délais, de la survenue d'un effet indésirable grave inattendu ou tout autre fait susceptible de remettre en cause la sécurité du patient.

1.1.2. Les acteurs incontournables (1)(2)(5)

Le CSP définit le promoteur (ou sponsor) comme étant la personne morale ou physique qui prend l'initiative d'une recherche impliquant la personne humaine. Il en assure la responsabilité, la gestion et le financement. Le promoteur peut aussi bien être industriel (laboratoires pharmaceutiques) qu'institutionnel (Centre Hospitalier Universitaire, sociétés savantes, associations de patients, etc.).

La ou les personnes qui dirigent et surveillent le déroulement de la recherche impliquant la personne humaine sont dénommées investigateurs. L'investigateur est un médecin remplissant les conditions d'exercice de la médecine et bénéficiant d'une expérience dans la recherche impliquant l'homme : il fournit un curriculum vitae à jour au promoteur afin qu'il puisse juger de ses aptitudes à encadrer un essai clinique. L'investigateur principal d'un centre (PI) est l'investigateur chargé par le promoteur de mener à bien l'essai clinique et d'en assurer son bon déroulement au niveau du centre. Pour mener à bien sa mission, il peut s'entourer de médecins collaborateurs, dénommés co-investigateurs et déclarés auprès du sponsor. Lorsque la même recherche s'étend sur plusieurs centres, le promoteur doit désigner parmi l'ensemble des investigateurs, un investigateur coordonnateur.

Le promoteur a la possibilité de déléguer la gestion de l'essai clinique dans les différents centres à une CRO (Contract Research Organisation ou Organisation de Recherche Clinique par Contrat). Il s'agit d'une entreprise privée prestataire de l'industrie pharmaceutique qui est spécialisée dans la gestion des essais cliniques. Elle prend en charge l'ensemble des étapes de l'étude (de la mise en place à la clôture de l'étude dans le centre voire jusqu'aux résultats). Le monitoring (= surveillance) d'une étude, qu'elle soit assurée par le sponsor ou par une CRO, fait appel à un Attaché de Recherche Clinique (ARC) « Promoteur ». Sa mission consiste à assurer le respect du protocole de recherche, vérifier le bon déroulement de l'étude auprès du centre (remplissage des documents de l'étude, du dossier médical, comptabiliser l'observance du patient, etc.). Durant le déroulement de l'étude, il est le contact et l'interlocuteur de référence pour l'investigateur et l'ensemble des équipes présentes sur le site (services de soins, pharmacie). L'investigateur principal s'appuie également sur la présence d'un ou plusieurs ARC ou TEC (technicien d'étude clinique) présents au sein des services de soins. Ils veillent au bon déroulement de l'étude au niveau local en gérant principalement toute la partie administrative inhérente aux essais (mise en place et clôture de l'étude dans le service, inclusion des patients, convocations des patients, mise à jour des documents cliniques, gestions des examens cliniques et biologiques des patients, disponibilité des traitements à la pharmacie, etc.).

La pharmacie complète l'équipe de chaque site sur lesquels se déroule l'essai clinique. Les membres de l'équipe pharmaceutique sont en contact direct avec l'ensemble des acteurs présentés précédemment. Les missions précises de la pharmacie seront développées dans la partie suivante.

Enfin, la recherche impliquant la personne humaine, ne peut se dérouler sans l'acteur majeur qu'est le patient. Le patient ne peut être inclus dans une étude clinique qu'après avoir reçu une information médicale claire et précise à son sujet de la part d'un investigateur. Il doit également prendre connaissance du protocole de recherche et exprimer, comme le stipule la loi, son consentement libre et éclairé par écrit. Il dispose d'un droit de retrait, à tout instant, et ceci sans aucune justification préalable. Une fois l'étude terminée, le patient dispose du droit à être informé des résultats de l'étude à laquelle il a pris part.

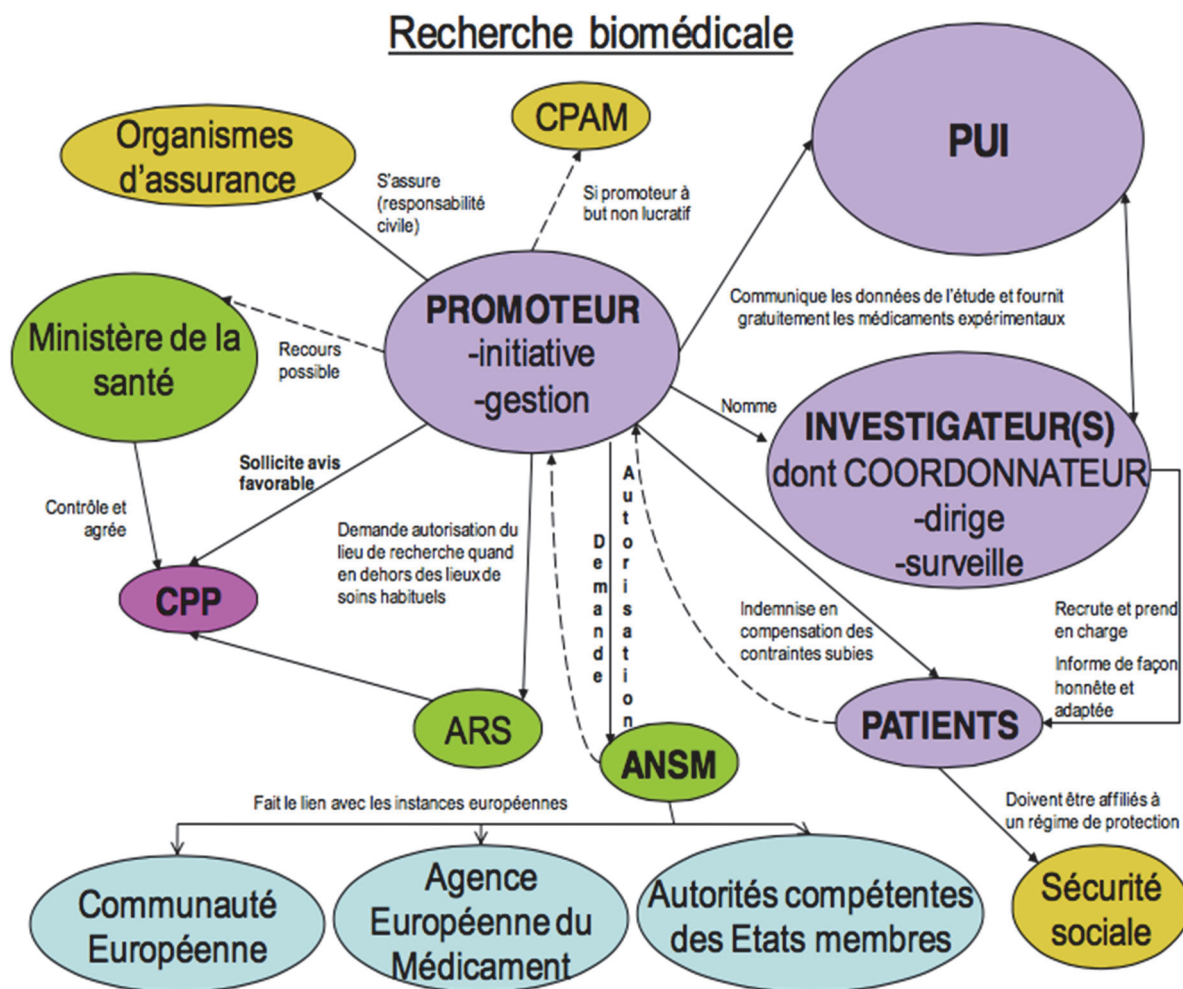


Figure 1 : Organigramme de la recherche biomédicale (conçu à partir des articles du livre 1^{er} « Protection des personnes en matière de santé » du CSP en vigueur en 2012) (6)

2. Le Pharmacien dans les Essais Cliniques - exemple de la Pharmacie de l'Hôpital de la Timone

2.1. Missions et rôles du pharmacien dans les essais cliniques (7)

Bien que selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) l'investigateur principal soit responsable de la gestion des médicaments expérimentaux sur le centre de recherche, le pharmacien joue un rôle primordial et incontournable dans la mise en place du circuit du médicament expérimental. Il se doit d'en assurer la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation conformément au protocole de recherche établi et aux BPC. Il engage sa responsabilité pharmaceutique sur le déroulement de l'essai clinique.

2.1.1. En amont

Le pharmacien est en charge de l'initiation des nouveaux essais cliniques du point de vue pharmaceutique. Après avoir reçu l'ensemble de la documentation réglementaire relative à l'ouverture d'un nouvel essai sur le centre (protocole, manuel pharmacie, brochure investigateur, autorisation de l'ANSM, avis du CPP, assurance, etc.), il s'assure de la faisabilité technique et réglementaire de l'essai clinique au regard des ressources matérielles et humaines dont il dispose.

Une mise en place (téléphonique ou sur site) est ensuite fixée après signature de la convention financière et morale afin de rencontrer le sponsor ou son représentant (CRO). L'objectif est de définir les termes de la gestion pharmaceutique de l'essai sur le centre, lever les dernières interrogations et récupérer les documents réglementaires manquants.

Après la réunion de mise en place, le pharmacien formalise la documentation nécessaire à une gestion efficace du circuit du médicament expérimental sur le site et la transmet à l'ensemble des interlocuteurs concernés (formulaire de prescription, protocole informatisé de chimiothérapie, protocole de préparation le cas échéant).

Pour l'ensemble des activités pharmaceutiques qui seront détaillées ci-après, le pharmacien instaure un système de traçabilité complet du médicament expérimental depuis sa réception à la PUI jusqu'à sa destruction.

2.1.2. Pendant l'essai clinique

La traçabilité de chaque étape est réalisée à l'aide des documents spécifiques et formalisés par la pharmacie du centre ou par le promoteur.

- La réception et le stockage

Le pharmacien est chargé d'enregistrer la réception des médicaments expérimentaux dès leur arrivée à la PUI et d'assurer le stockage à la température appropriée définie par le protocole et /ou la brochure investigateur, afin d'en assurer la sécurité d'emploi.

- La randomisation

Dans certaines études, le pharmacien est responsable de la randomisation, ou tirage au sort, des patients après leur inclusion dans l'étude par l'investigateur. Il doit alors attribuer un bras de traitement à chaque patient inclus selon les modalités fixées par le sponsor puis maintenir la confidentialité de la liste de randomisation et de l'aveugle durant la durée de l'étude.

- La préparation

Le pharmacien peut être amené à préparer le traitement : lorsqu'il est le seul garant de l'aveugle et/ou si les conditions de manipulation du produit l'imposent (préparations stériles ou non).

Pour la préparation de chimiothérapie, le pharmacien des essais cliniques peut déléguer la préparation au pharmacien responsable de l'URC de son site.

Le pharmacien doit s'assurer du maintien de l'aveugle tout au long de l'étude (confidentialité et documents adaptés : ordonnance, protocole de préparation, fiche de fabrication, étiquettes, etc.).

- La validation pharmaceutique et la dispensation

Les médicaments expérimentaux sont classés « médicaments à risque » par le législateur (8). Dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine, la dispensation du traitement expérimental représente avec la préparation l'une des étapes les plus à risque. En effet, il convient de donner les bons traitements au bon patient à la bonne posologie et à la bonne fréquence, tout en s'assurant que la prescription respecte le protocole de recherche. La moindre erreur peut avoir de graves conséquences pour le patient : sortie de l'étude clinique, perte de chance, voire décès. Après analyse de la prescription par un membre habilité de la PUI de la Timone, un double contrôle pharmaceutique est effectué pour chaque dispensation afin de minimiser ce risque.

- Les retours et la destruction

L'ensemble du traitement utilisé (flacons ou blisters vides) ou non utilisé doit être retourné à la

pharmacie. Le pharmacien s'assure de l'observance des traitements par le patient, il vérifie la cohérence des quantités de médicaments dispensés, utilisés et retournés. Une fois leur retour tracé, les médicaments seront soit renvoyés au promoteur, soit détruits (selon les modalités fixées à la mise en place).

2.1.3. En continu

En continu le pharmacien doit assurer un inventaire régulier des médicaments stockés, dispensés et retournés et tenir à jour les dossiers de chaque étude. Il doit être capable de fournir l'ensemble des documents de traçabilité (courbes de température des zones de stockage, preuve de la randomisation, ordonnances, fiches de retour, certificat de destruction, etc.) au promoteur de l'étude.

Concernant la gestion propre de son secteur, il incombe au pharmacien :

- De développer un système qualité et documentaire efficace et à jour afin d'élaborer une politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité dans la prise en charge médicamenteuse conforme à l'arrêté du 06 Avril 2011(8).
- D'élaborer une politique managériale afin d'encadrer l'équipe pharmaceutique dont il dispose (préparateurs en pharmacie hospitalière, internes et externes en pharmacie) et veiller au maintien des connaissances et à la formation régulière du personnel (formation initiale, réunions, audits).
- De veiller à l'entretien, à la maintenance et à la qualification des appareils ou zones techniques utilisés en routine (Isolateurs, sondes de température chambre froide, ZAC, etc.)

3. Présentation du secteur « Essais Cliniques » de la PUI Timone

3.1. Généralités

Au sein de l'AP-HM, la gestion pharmaceutique des essais cliniques est une activité transversale du pôle pharmacie, avec un secteur dédié, appelé « essais cliniques » dans chacune des pharmacies des quatre hôpitaux. L'importance de leur activité est corrélée au nombre d'équipes investigatrices présentes ainsi qu'au nombre d'essais ouverts sur chaque centre.

Sur le site de la Timone, pour assurer la gestion du médicament expérimental, l'équipe pharmaceutique se compose de deux pharmaciens (1,5 ETP), trois internes en pharmacie, deux préparatrices en pharmacie hospitalière (PPH) et deux externes en pharmacie.

Le lancement d'un essai clinique à la pharmacie débute le plus régulièrement possible par une pré-visite. Elle a lieu entre le pharmacien du secteur « Essais Cliniques » et l'ARC promoteur responsable de l'essai. L'objectif de la pré-visite est d'établir un premier contact et de lister les informations indispensables qui devront être fournies pour le lancement effectif de l'essai clinique. S'en suit la réunion de mise en place.

Toutes les étapes du circuit sont réalisées par les membres du secteur « Essais Cliniques », mais la réalisation des préparations de médicaments expérimentaux de type chimiothérapies injectables est confiée au secteur « Oncopharma » de la pharmacie Timone dont nous détaillerons les spécificités en 4.

3.2. Les ressources matérielles

Le secteur dispose de ressources matérielles lui permettant de travailler conformément aux BPC :

- Un espace de stockage dans la chambre froide de la Pharmacie Timone, délimité et séparé physiquement des autres produits, permettant de détenir les médicaments expérimentaux entre +2°C et +8°C. Les médicaments expérimentaux d'une centaine d'essais cliniques différents y sont entreposés.
- De ses propres congélateurs -20°C et -80°C pour les médicaments expérimentaux nécessitant d'être conservés congelés.
- Un stockeur Kardex® disposé sur deux niveaux du bâtiment de la PUI, entièrement sécurisé et à accès restreint par code personnel. Il contient l'ensemble des dossiers des essais cliniques ouverts sur le centre ainsi que les stocks de produits expérimentaux devant être stockés à température ambiante (+15°C à +25°C).
- Un réseau de sondes et capteurs permettant l'enregistrement en continu des températures

au niveau des zones de stockage et des zones de travail du secteur essais cliniques. Il est géré informatiquement par le logiciel Thermocontrol® (logiciel institutionnel de suivi de température).

- Un préparatoire dédié à la réalisation des préparations non stériles.
- Un isolateur stérile, installé dans une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC), servant à la préparation des médicaments expérimentaux stériles non cytotoxiques.
- Un logiciel de prescription informatisé de chimiothérapies CHIMIO® commun à tous les sites de l'AP-HM.
- Une base de données appelée « Hygie » (via le logiciel Microsoft Access®) regroupant les informations utiles en pratique courante pour chaque étude clinique ouverte sur le centre.
- Une salle de stockage, permettant d'entreposer les dossiers des essais cliniques clôturés et archivés ainsi que les médicaments expérimentaux retournés à la pharmacie et en attente de monitoring par l'ARC promoteur.

3.3. Activité du secteur

En 2017, le secteur « essais cliniques » de l'hôpital de la Timone a contribué à la gestion de 300 essais cliniques. Au cours de cette même période, 4508 dispensations nominatives ont été effectuées, réparties comme suit : 2412 prescriptions « papier » (voie orale, injectables hors oncologie, dispositifs médicaux), 2096 prescriptions de chimiothérapie, 478 préparations stériles et 3 préparations non stériles. L'équipe pharmaceutique a par ailleurs réalisé 79 mises en place de nouvelles études, assuré 1308 réceptions et reçu 458 visites de monitoring.

4. Présentation du secteur « Oncopharma » de la PUI Timone

4.1. Généralités

Le secteur « Oncopharma » Timone, est responsable de la préparation et de la dispensation des chimiothérapies orales et injectables pour l'ensemble du site de l'hôpital de la Timone et de l'hôpital de la Conception. Soit 9 services d'hospitalisation adulte et pédiatrique (Onco-med, Hémato-adulte, Neuro-onco, Onco-dig, Onco-dermato, Onco-ped, Hémato-ped, allogreffe-ped, autogreffe-adulte). L'équipe pharmaceutique se compose de 3 pharmaciens, 4 internes en pharmacie, 8 postes de préparateurs en pharmacie hospitalière (10.4 ETP) et 2 externes en pharmacie.

4.2. Les ressources matérielles

L'Unité de Reconstitution des anti-Cancéreux (URC) du secteur « Oncopharma » s'organise autour :

- D'une ZAC constituée de 5 isolateurs avec 9 postes de travail (1 isolateur est réservé à la préparation des anticorps monoclonaux)
- De deux espaces réfrigérés de stockage
- De deux salles de stockage DM et solutés
- D'une salle de dispensation
- D'un réseau de sondes et capteurs permettant l'enregistrement en continu des températures au niveau des enceintes de stockage et des zones de travail du secteur. Il est géré informatiquement par le logiciel Thermocontrol®.

4.3. Activité du secteur

Au cours de l'année 2017, 42659 préparations ont été réalisées dans l'URC du secteur « Oncopharma », dont 3361 pour des essais cliniques.

5. L'articulation entre les deux secteurs

Les deux secteurs de la PUI interagissent entre eux pour la réalisation des préparations de chimiothérapies injectables en essais cliniques sur le site de la Timone.

Le pharmacien du secteur « Essais cliniques » saisit le protocole de recherche dans le logiciel CHIMIO®. Il précise les molécules, le solvant et les éventuels adjuvants. Il renseigne les doses, les volumes, les fourchettes de concentration ainsi que le schéma d'administration et l'ensemble des paramètres indispensables à la préparation et à la stabilité de la chimiothérapie. Une fois le protocole créé, un pharmacien du secteur « Oncopharma » valide à son tour le protocole et s'assure de la faisabilité technique au regard de son expertise et des ressources matérielles et humaines de son secteur.

A chaque nouvelle inclusion d'un patient dans un essai clinique concernant une chimiothérapie injectable, l'investigateur (ayant également validé le protocole en amont sur le logiciel) prescrit dans le logiciel CHIMIO®. Comme pour tous les médicaments en essai, ce sont les acteurs du secteur essais cliniques (pharmaciens ou internes) qui sont chargés de la validation de la prescription et le cas échéant de la randomisation. La validation depuis le secteur essais cliniques donne le feu vert pour la préparation au secteur « Oncopharma ». Les préparations de

base de chimiothérapie injectable sont, comme les autres médicaments expérimentaux, stockées au secteur « Essais Cliniques ». L'identification des flacons (numéro de randomisation, date, numéro de la cure) et l'acheminement de ces derniers au secteur « Oncopharma » est réalisé par l'équipe pharmaceutique des essais cliniques.

Contrairement au circuit des autres médicaments expérimentaux, la préparation, la dispensation et les contrôles propres aux chimiothérapies injectables (libération pharmaceutique notamment) sont réalisés par les acteurs du secteur « Oncopharma ».

Les activités de validation, de préparation et de dispensation des chimiothérapies injectables en essais cliniques se greffent sur l'activité quotidienne de production pour l'ensemble des services d'oncologie (Hospitalisation conventionnelle et HDJ) de l'hôpital de la Timone. Une collaboration étroite entre les deux secteurs est indispensable afin que la production de routine ne soit pas déséquilibrée et que les patients inclus dans les essais reçoivent à temps et dans le respect du protocole leur injection de chimiothérapie.

PARTIE 2 : LA STABILITE DES PRODUITS MEDICAMENTEUX ET LEURS COMPATIBILITE PHYSICO CHMIQUE

1. La stabilité

La stabilité est parfois définie comme « le temps pendant lequel le médicament conserve son intégrité sur les plans qualitatif et quantitatif ». En fonction de nombreux facteurs, on peut constater une diminution de la teneur en substance active, ou l'apparition de produits de dégradation. Il est possible qu'une solution ou une suspension contienne des produits de dégradation dès les premiers instants de sa préparation. Dans des limites spécifiées, on considère tout de même le médicament comme stable. L'intégrité n'est donc pas appropriée pour définir la stabilité des préparations médicamenteuses. Dans les publications internationales, on retrouve fréquemment la définition suivante : « la stabilité est définie comme le maintien d'au moins 90% de la concentration initiale en solution ». La notion de concentration en substance active exprimée en pourcentage de la concentration initiale constitue effectivement une meilleure approche de la stabilité. Cette définition reste incomplète car elle ne tient pas compte des éventuelles impuretés et produits de dégradation. La section « substances apparentées » de la Pharmacopée Européenne précise les tests et limites acceptables pour la détection des impuretés. Une partie des médicaments existant, comme les anticancéreux, sont dit à marge thérapeutique étroite. Leur efficacité ainsi que leur toxicité sont fortement dose-dépendantes. Bien qu'applicable pour la plupart des classes pharmacologiques, cette valeur de 90% est donc discutable pour le cas des anticancéreux et des autres médicaments à marge thérapeutique étroite.

L'ICH, l'international Conference of Harmonisation qui a pour objectif l'harmonisation des données et des règlements afin d'assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants, intègre dans sa définition plusieurs notions supplémentaires : le changement de seulement 5% par rapport à la valeur initiale et non plus 10%, la quantification des produits de dégradation, la stabilité physique (couleur, séparation de phase, etc.), la variation de pH (9).

La stabilité d'un médicament, s'établit donc de manière très précise.

Ces critères de base de stabilité s'appliquent à tous les états du produit médicamenteux et à tout type de produit médicamenteux :

a) Stabilité du médicament non reconstitué

Obligatoirement fournie par le laboratoire pharmaceutique qui fixe la date de péremption selon les conditions de conservation précisées et figurant sur le conditionnement.

b) Stabilité d'un médicament reconstitué (reliquat)

Correspond à la durée durant laquelle le produit peut être conservé après reconstitution dans des conditions spécifiques avec un solvant donné. C'est une information qui permet par exemple aux PUI de réutiliser un flacon reconstitué la veille.

c) Stabilité d'une préparation spécifique

Correspond à la stabilité d'un produit donné, dans un solvant donné, à une concentration donnée, dans un contenant donné et dans des conditions de conservation précisées.

d) Stabilité de produits médicamenteux spécifiques

Cette définition de la stabilité s'applique également à un type de produit bien spécifique, dont l'importance ne cesse d'augmenter en raison de la part grandissante de ces thérapeutiques : les anticorps monoclonaux.

Les anticorps monoclonaux disponibles sont de plus en plus nombreux et ont parfois révolutionné la prise en charge de certaines pathologies cancéreuses ou auto-immunes (10). Ce sont des macromolécules de structure protéique, dont l'activité et l'efficacité dépendent non seulement de la structure primaire (enchaînement d'acides aminés), mais aussi de leur structure tridimensionnelle (structures secondaire, tertiaire et quaternaire).

L'efficacité étant étroitement liée à l'intégrité de la structure moléculaire la stabilité de ces thérapeutiques est un enjeu majeur pour le pharmacien responsable de leur préparation.

2. L'instabilité

2.1. L'instabilité chimique

Les réactions responsables de l'instabilité chimique d'une préparation, peuvent être immédiates ou retardées et mettent essentiellement en jeu des phénomènes d'oxydoréduction et d'hydrolyse.

- L'hydrolyse d'une substance correspond à sa décomposition par fixation d'ions H^+ et OH^- issus de la dissociation des molécules d'eau. C'est le cas des suspensions d'azacitidine

(Vidaza®), pour lequel des produits de dégradation peuvent être mis en évidence à T0, ceci s'expliquant par l'hydrolyse rapide de l'azacitidine en dérivé formylé (11)(12).

- L'oxydoréduction correspond à des échanges d'électrons entre deux molécules. La majorité des principes actifs sont sous forme réduite, par conséquent la présence d'oxygène dans l'air ambiant est responsable de l'oxydation de la substance.

La lumière du jour, ou toute source de rayonnement UV, peut catalyser ces deux types de réaction. La vitesse de dégradation est dépendante de l'intensité de la lumière et de la durée de l'exposition. La dacarbazine (DETICENE®) est sensible au rayonnement lumineux. En pratique cette sensibilité se traduit par une dégradation de la molécule et l'apparition de produits de dégradation de couleur rose (13).

Le pH a également une grande incidence sur l'instabilité chimique notamment par son rôle sur le potentiel d'oxydoréduction.

Il est possible de diminuer le risque d'instabilité chimique en jouant sur ces paramètres. Un agent antioxydant peut être ajouté et le pH peut être ajusté par une solution tampon. L'utilisation de contenant et de dispositif d'administration adapté peut permettre de prévenir la photolyse et de s'affranchir du pouvoir catalyseur des rayons UV (seringue et tubulure ambrée ou opaque ou sachet opaque pour les poches de perfusion) (13).

2.2. L'instabilité physique

L'instabilité physique d'une préparation est liée à plusieurs paramètres, les constituants de la préparation, les conditionnements et dispositifs médicaux utilisés, l'environnement de stockage, de préparation et d'administration.

2.2.1. Les constituants : principe actif, excipient, solvant

Dans le cas d'une solution, la précipitation est la conséquence la plus fréquente de l'instabilité. La précipitation des constituants peut survenir à tout moment.

- La solubilité

Le risque de précipitation est le plus souvent lié à la solubilité du principe actif et des excipients. D'une manière générale, plus la solution est concentrée, moins elle sera stable, car proche de la

saturation. Les molécules peu solubles sont souvent solubilisées à l'aide de co-solvant. Une dilution excessive de la solution optimisée et donc du co-solvant, peut entraîner une rupture de l'équilibre et une précipitation. Par conséquent le volume de solvant est un paramètre à maîtriser.

Comme vu précédemment le pH a toujours un rôle fondamental dans la stabilité notamment par le risque de survenu de réaction acide-base. Chaque molécule possède un pH différent dont la valeur influe sur les conditions de stabilité.

- Le pH du solvant :

Les deux solvants les plus fréquemment utilisés en perfusion NaCl 0.9% et glucose 5% (G5) possèdent des pH bien différents (neutre pour le sérum physiologique pH = 7,0 -7,5 et acide pour le glucosé pH = 4,0 – 4,5). Une molécule avec un profil basique ne devra donc pas être diluée dans une poche de G5. En plus de son volume, la nature du solvant est donc également un paramètre à maîtriser.

- La température du solvant :

La température du solvant utilisé peut jouer sur la stabilité de certaines molécules, notamment sur les durées de conservation avant administration.

Des molécules comme la decitabine (DACOGEN®) et l'azacitidine (VIDAZA®) voient leur durée de stabilité augmenter lorsque la reconstitution pour l'un et la dilution pour l'autre, est réalisée entre 2°C et 8°C. Pour le VIDAZA®, l'utilisation d'eau pour préparation injectable réfrigérée (entre 2°C et 8°C) permet de passer d'une stabilité de 45 minutes à température ambiante, à une stabilité chimique et physique démontrée de 22 heures entre 2°C et 8°C (14). Pour le DACOGEN®, les RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) précisent que si la dilution est réalisée avec un solvant réfrigéré la solution ainsi préparée peut-être conservée durant 7 heures entre 2°C et 8°C contre 2h à température ambiante pour un solvant non réfrigéré (15).

- Le pH des molécules :

Le profil de pH des constituants joue un rôle fondamental dans l'équilibre des préparations. Il peut notamment être responsable d'incompatibilités physico-chimiques médicamenteuses. L'association de deux molécules de pH extrême entraîne la formation d'un précipité résultant

d'une réaction acido-basique. L'exemple le plus repris est celui de deux molécules fréquemment administrées à l'hôpital, le furosémide sodique (pH=9) et le vérapamil (pH=5). Une réaction d'incompatibilité liée au pH peut également se manifester par un dégagement gazeux. C'est le cas des molécules contenant des groupes carbonyles en présence de médicament acide. Typiquement les molécules contenant des bicarbonates (imipenem cilastatine TIENAM®) réagissent ainsi avec des médicaments acides (nalbuphine NUBAIN®).

Une préparation sensible aux variations de pH peut être stabilisée à l'aide d'une solution tampon. Une dilution excessive d'une telle préparation stabilisée peut entraîner une rupture de l'équilibre. Comme vu précédemment, le volume de solvant utilisé reste donc un paramètre fondamental. Une modification de la nature du tampon utilisé peut également modifier les paramètres de stabilité. Le passage d'un tampon tris par de l'hydroxyde de sodium dans une spécialité de 5 fluorouracile entraîne une modification de pH et une augmentation du risque de cristallisation des solutions diluées et conservées à 4°C (16).

Les incompatibilités médicamenteuses peuvent également être liées au profil ionique des molécules à l'origine de réactions d'oxydoréduction et pouvant se manifester par exemple par la libération de CO₂ et donc l'apparition d'un dégagement gazeux.

En plus du risque de modification de l'activité pharmacologique (interaction médicamenteuse), les associations de molécules de par leur incompatibilité physico chimique peuvent donc déstabiliser les préparations pharmaceutiques.

Il a été mis en évidence que parmi les erreurs survenant au cours de l'administration, 40% étaient liées à des problèmes d'incompatibilité et que dans 12% des cas des complications sévères étaient observées (17).

2.2.2. Les contenants

Les réactions contenant / contenu sont également à prendre en compte. La composition des conditionnements et des dispositifs médicaux d'administration est un paramètre qui ne doit pas être négligé. Selon les matériaux utilisés, on observe des phénomènes de sorption de deux types : adsorption et absorption, susceptibles d'évoluer dans le temps.

- L'adsorption est un phénomène de surface par lequel des molécules d'un soluté sont susceptibles de se fixer à la surface du matériau du conditionnement primaire pharmaceutique ou de tout élément du dispositif d'administration. Elle est favorisée par une faible granulométrie

de l'adsorbant (donc une grande surface accessible aux solutés) et une masse moléculaire élevée de l'adsorbé. Elle résulte d'interactions de groupements fonctionnels du principe actif avec des sites de liaison ou d'ancrage à la surface du matériau (liaisons faibles). C'est un phénomène qui se réalise à grande vitesse (saturation des sites à la surface du matériau). Une couche monomoléculaire de soluté se forme à l'interface solide/liquide. L'adsorption sur des surfaces polymériques, cellulotiques ou plastiques telle que le polychlorure de vinyle (PVC) ou le polyuréthane est très courante (18)(19). Par exemple, la trinitrine utilisée en tant qu'anti angineux peut être adsorbée dans les tubulures en PVC (20). Des phénomènes d'adsorption ont également été rapportés avec l'insuline (21). Pour éviter une perte d'efficacité par adsorption du produit il est recommandé d'utiliser des tubulures en polyéthylène ou en polypropylène.

- Dans les cas où la molécule pénètre au sein du matériau, on parle alors d'absorption. L'absorption est un phénomène qui fait suite au phénomène d'adsorption décrit précédemment et qui évolue de façon plus lente dans le temps. Elle est particulièrement rencontrée avec les molécules à caractère lipophile lors d'un contact avec des matériaux à structure amorphe comme le PVC. Il n'y a pas de réaction chimique entre le liquide et le solide : ni l'un, ni l'autre ne subissent un changement irréversible de leur structure. La famille pharmacologique qui illustre bien le phénomène d'absorption dans les matières plastiques et notamment le PVC est celle des dérivés nitrés (22)(23). Mais d'autres molécules médicamenteuses présentent des interactions à type d'absorption avec le PVC : le diazépam, la chlorpromazine, la warfarine et la vitamine A par exemple (24)(19).

Le phénomène de sorption peut entraîner une diminution significative de la concentration en principe actif, susceptible d'avoir des conséquences sur l'efficacité thérapeutique. Il a été prouvé que le diazépam, perd 30% d'activité après 30 secondes et 5% après 2 heures dans des poches en PVC (20)(25). Ce phénomène étant réversible, il est possible d'observer une variabilité de l'administration du médicament au cours d'une perfusion. Notons par exemple une diminution de 25% de la concentration en héparine sodique ou de 30% de celle du dinitrate d'isosorbide dès les premières minutes de perfusion à travers un prolongateur de 50cm en PVC plastifié. 30 à 50% du principe actif absorbé revient ensuite dans la solution en cours (26).

- Les conditionnements et dispositifs d'administrations peuvent également influencer la stabilité de la préparation en relarguant des additifs susceptibles de migrer au sein des préparations, on parle de désorption. On peut retrouver des plastifiants, relargués à partir du

PVC (dispositif de perfusion, compte-gouttes) ou encore des agents huileux, issus de silicone (utilisés comme lubrifiant notamment dans les seringues) favorisant l'agrégation de principe actif de nature protéique. Les plastifiants comme les phtalates sont utilisés notamment pour améliorer la souplesse des dispositifs. En 2010, les phtalates représentaient 80% de la production mondiale de plastifiants dont 50% étaient du di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP), intégré dans de nombreux dispositifs médicaux (perfusion, nutrition entérale et parentérale, dialyse) (27).

Les plastifiants ne sont liés aux chaînes polymériques que par des liaisons faibles. Par conséquent, ils sont susceptibles de migrer depuis la matrice PVC et ainsi d'entrer en contact avec le patient via les solutions médicamenteuses perfusées (28)(29)(30). La littérature montre clairement que certains paramètres favorisent le relargage du DEHP, comme les substances lipidiques (31) la surface de contact entre DM et solution médicamenteuse (31), la température (32)(33), le temps de contact. Par exemple le DEHP est susceptible d'être extrait par les excipients utilisés pour solubiliser certains principes actifs comme le cremophore EL[®] contenu dans la formulation du paclitaxel.

Le DEHP a été classé à risque pour la santé humaine (34). Une réglementation a été mise en place pour contrôler son utilisation dans le domaine des dispositifs médicaux, sans l'interdire complètement, avec l'application en mars 2010 de la Directive 2007/47/CE : étiquetage des DMS annonçant clairement la présence de phtalates (35).

- On retrouve également des phénomènes de perméation, avec fuite des substances à travers le conditionnement primaire susceptible de déséquilibrer la préparation. Il peut s'agir d'évaporation d'eau modifiant la concentration de la préparation (évaporation d'eau à travers des poches en Ethylène Vinyle Acétate EVA) ou même de fuite du principe actif. La trinitrine a été mise en évidence sur la paroi externe de poches de PVC à 45°C. Il peut donc y avoir des conséquences sur la concentration, une augmentation du risque d'oxydation (passage d'oxygène), une dégradation par modification du pH (passage de gaz carbonique). Les bouchons en caoutchoucs des flacons sont responsables des mêmes problèmes que les dispositifs et contenants en polymères.

La nature et la qualité des matériaux qui constituent les dispositifs de conditionnement (flacons, ampoules) ou d'administration (poches, tubulures, seringues, filtres...) doit donc être adaptée au contenu.

2.2.3. L'environnement

La température est un facteur fondamental dans la stabilité des préparations médicamenteuses. Pour certaines molécules, la stabilité est optimale uniquement dans une fourchette étroite de température. Elle peut influencer la solubilité d'une substance, par exemple, Mannitol 10% : solution non saturée stable, alors que Mannitol 20% : solution saturée avec risque de précipitation si $T < 15^{\circ}\text{C}$. Les températures de préparation et de stockage sont donc également des paramètres indispensables pour assurer la stabilité du produit jusqu'à son administration. Le profil du produit thermo-sensible ou non, est un paramètre indispensable à connaître. Si les données préconisent une congélation du produit pour assurer sa stabilité pendant le stockage, il est également important de définir les conditions de décongélation. En effet le mode de décongélation peut influencer la stabilité du principe actif. La cefuroxime par exemple est stable 8 heures après décongélation à $20-25^{\circ}\text{C}$, 4 heures à 33°C et se dégrade immédiatement lors d'une décongélation trop rapide (four micro-ondes) (36). Pour un produit thermosensible, la température doit aussi être prise en compte durant l'administration. Les diffuseurs portables par exemple, peuvent être maintenus au contact de la peau du patient avec une température s'élevant au-dessus de 25°C .

La présence d'oxygène peut également agir sur la stabilité par oxydation d'un produit comme vu précédemment. Le choix de contenant non perméable est à prendre en considération pour éviter ce type de réaction en plus de l'ajout d'un antioxydant.

Le temps d'exposition est également un facteur à prendre en compte. Certaines réactions d'incompatibilité (médicamenteuse ou contenant contenu) apparaissent plus tardivement. Ce paramètre peut donc déterminer le temps de conservation avant administration et la vitesse d'administration.

Les conditions de préparation notamment de reconstitution des produits peuvent également influencer. Par exemple, un stress provoqué par une agitation excessive du produit peut entraîner la dénaturation des structures protéiques pour les préparations de type anticorps monoclonaux.

3. Les conséquences de l'instabilité

3.1. Perte d'efficacité

3.1.1. Structure

La perte de la stabilité du produit peut aboutir à sa dénaturation et donc à la perte de son mécanisme d'action. Pour les anticorps monoclonaux la perte de la structure protéique entraîne une inactivation de l'anticorps (précipitation, dénaturation, dépliage de la protéine).

La conséquence directe est une réduction de l'efficacité du traitement par une diminution de la quantité de principe actif disponible.

3.1.2. Biodisponibilité

Une préparation stabilisée permet la mise à disposition la plus efficace du principe actif. Une rupture de l'équilibre peut modifier la biodisponibilité et donc modifier la concentration efficace de la molécule utilisée. La modification de paramètres comme le pH ou l'ajout d'électrolytes peut par exemple entraîner la rupture d'une émulsion et donc rendre la préparation inefficace. C'est le cas de l'administration simultanée par la même voie du propofol (en émulsion) et d'un sel de calcium ou sel de magnésium.

3.2. Toxicité

3.2.1. D'origine physico-chimique

Comme déjà discuté la manifestation la plus fréquente de l'instabilité est la précipitation. Il en résulte donc un risque d'obstruction de la lumière du cathéter voire d'embolie si les cristaux ainsi formés passent la lumière des cathéters.

Des cas de réactions fatales, avec présence de précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins, chez des nouveau-nés prématurés et nés à terme (âgés de moins d'un mois), ont été décrits. Quel que soit l'âge du patient, la ceftriaxone (ROCEPHINE®) ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant des sels de calcium, même par des tubulures de perfusion différentes ou sur des sites de perfusion différents. En effet au moins un de ces nouveau-nés avait reçu de la ceftriaxone et du calcium à des périodes d'administration différentes et par des voies intraveineuses séparées. Il existe donc un risque de précipitation intravasculaire. Cette association constitue à présent une contre-indication formelle (37) (38).

Dans le cas de structure complexe comme les anticorps monoclonaux, la perte de la structure protéique peut entraîner la formation d'agréats qui peuvent être responsables de phénomènes immunoallergiques voire dans certains cas de la survenue de choc anaphylactique potentiellement létal.

3.2.2. D'origine chimique

La dégradation chimique de ces différentes structures, qu'elles soient protéiques ou non, peut également aboutir à la formation de produits de dégradation potentiellement toxiques. La dégradation du DETICENE® par la lumière aboutit à la formation de produit de dégradation irritant (39).

Comme vu en 2.2.2, l'interaction des substances avec les conditionnements peut aboutir à la libération de composés toxiques. C'est le cas du DEHP, dont le risque toxique pour l'Homme est reconnu. Le DEHP fait partie des composés chimiques classés à risque carcinogène, mutagène ou toxique pour la reproduction selon le Règlement 1272/2008, dit Règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) (40) en raison des troubles qu'il pourrait provoquer sur la fertilité et la reproduction.

4. Le rôle des pharmaciens

4.1. La responsabilité pharmaceutique

Une des raisons de l'implication des PUI dans les problématiques de stabilité et d'incompatibilité est le contexte réglementaire. En effet les préparations sont effectuées sous la responsabilité des pharmaciens dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Celles-ci précisent, en plus des conditions de préparation, que la prise en compte des problématiques de stabilité fait partie intégrante des missions du pharmacien hospitalier (Chapitre 2 des BPP : « A côté des missions et exigences mentionnées ci-dessus, le pharmacien a d'autres attributions telles que [...] le contrôle de la stabilité des produits »). A la sortie de la PUI, la date et l'heure limites d'utilisation figurent sur l'étiquette de la préparation. Elle ne correspond pas à la date de péremption fournie par le laboratoire qui reflète la stabilité du médicament non reconstitué. Elle correspond à la stabilité spécifique de cette préparation. C'est le pharmacien qui est donc responsable de la conformité de cette stabilité. Selon le chapitre 1 des BPP : « la date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité » (41). Le rôle du pharmacien hospitalier est donc clairement établi.

Les données de stabilité des médicaments, en particulier des anticancéreux, sont donc des informations indispensables dans la pratique quotidienne du pharmacien hospitalier. Cependant, l'inquiétude principale des laboratoires est le risque micro-biologique éventuel lié aux étapes de préparation. Dorénavant, toutes les étapes de la préparation des chimiothérapies sont réalisées à la PUI par du personnel formé à ces gestes. Ces préparations sont réalisées sous la responsabilité du pharmacien dans le respect des BPP, dans des URC, placées dans des zones à atmosphère contrôlée (ZAC). Le risque microbiologique est donc contrôlé, les préparations finales étant stériles. Le problème principal correspond plus au risque de dégradation du produit par les réactions physico chimiques et les réactions d'incompatibilités détaillées précédemment. Le pharmacien doit donc réussir à maîtriser ces paramètres. Cependant, les renseignements fournis par les laboratoires pharmaceutiques sont la plupart du temps insuffisants ou en inadéquation avec l'utilisation de ces médicaments en routine. Les professionnels de santé sont poussés à chercher des études de stabilité réalisées par leurs pairs ou à réaliser leurs propres études de stabilité. Pour que ces dernières aient suffisamment de crédibilité scientifique, ils doivent déterminer les critères de base de stabilité comme vu précédemment (définition de l'ICH). Les informations issues de ces études permettent par la suite d'enrichir les bases de données scientifiques disponibles.

5. Sources d'informations

5.1. Les sources officielles

Les professionnels de santé et plus particulièrement les pharmaciens hospitaliers, peuvent se tourner vers plusieurs bases de données qui répertorient les publications traitant de la stabilité des produits médicamenteux et de leurs incompatibilités physico-chimiques. Ils peuvent ainsi aisément accéder aux résultats des travaux menés par d'autres équipes sur le plan national et international.

5.1.1. Handbook on Injectable Drugs (Trissel)

Le Trissel Handbook on Injectable Drugs regroupe par principe actif, sous forme de monographies, les informations issues des RCP et des publications diverses. Les données de compatibilité sont regroupées sous forme de tableaux, selon le type d'administration (mélangé dans une poche de perfusion ou mis en contact lors d'une administration en Y).

Les informations sont régulièrement mises à jour et de nouvelles paires de compatibilité sont régulièrement ajoutées.

La 19^{ème} édition est actuellement disponible avec 27 nouvelles monographies portant le nombre total à plus de 360.

235 nouvelles références relatives aux conditions de stockage de préparation ont également été ajoutées dans cette version. Avec 40 ans de parution le Trissel reste à ce jour une référence.

Une version électronique payante réalisée en partenariat avec l'American Society of Health-System Pharmacist est également disponible en ligne.

5.1.2. Base de données Micromedex[®] 2.0 par Thomson Healthcare.

Elle regroupe aussi les données par principe actif, en monographies, ainsi que des recommandations à propos des modalités d'administration. Les monographies sont plus courtes, ce qui en fait une référence plus facilement utilisable en pratique que le Handbook.

5.1.3. King Guide to parenteral admixtures

Sous forme papier depuis plus de 45 ans, une version est également accessible sur internet, utilisable sur ordinateur, tablette ou smartphone, mais payante. Chaque page de la base de données se présente sous forme de monographie comprenant les différentes données de stabilité connues et régulièrement mises à jour. Il est possible de consulter les derniers ajouts détaillés directement sur la page du site <https://www.kingguide.com/updates.html> «new & update page».

Ainsi en 2017, 17 nouvelles monographies ont été ajoutées, 263 informations de compatibilités ont été complétées et 44 informations de stabilité ont été ajoutées.

5.1.4. Stabilis® : « stabilité et compatibilité des médicaments injectables »

Base de données européenne gratuite, disponible depuis 2008 sur le site internet www.stabilis.org et publiée par Infostab (association française dont le but est la promotion de la bonne utilisation des médicaments injectables en milieu hospitalier : préparation, administration, stabilité et compatibilité).

Stabilis® rassemble actuellement plus de 2250 références bibliographiques pour 780 monographies en 46 classes pharmacologiques dont 94 anticancéreux injectables.

Stabilis® possède plusieurs avantages en plus de son accessibilité (gratuité, disponibilité en 26 langues, utilisation de logo comme langage universel). La mise à jour est réalisée en continu, avec sur la page d'accueil les dernières molécules ajoutées ainsi que les dernières références bibliographiques citées. Ces références sont toujours accompagnées d'une cotation spécifique de la nature de la molécule concernée (cotation différente pour les composés de nature protéiques par exemple). Il existe plusieurs modes de recherche (par classe pharmacologique, DCI, auteurs...). Le site permet également de mettre en lien les équipes internationales qui enrichissent la base de données via un répertoire par pays et une carte interactive.

Type de conditionnement	Soluté de reconstitution	Concentration après reconstitution	Température de conservation	Sensibilité au UV	Durée de stabilité	Références bibliographiques
		0.2 mg/ml	25°C	?	1.9 	1039 
		2 mg/ml	25°C	?	2.4 	1039 
	RL	0.2 mg/ml	25°C	?	1.9 	1039 
	RL	2 mg/ml	25°C	?	2.8 	1039 
		25 mg/ml	2-8°C		22 	3236 
	RL	0.5 mg/ml	-20°C		30 	414 
	RL	0.5 & 2 mg/ml	20°C	?	2 	414 
	RL	2 mg/ml	-20°C		18 	414 
		25 mg/ml	-20°C		8 	3204 

Figure 2 : Exemple de données fournis par la base de données Stabilis®

5.2. L'importance des informations

L'ensemble de ces informations est indispensable aux pharmaciens hospitaliers pour la réalisation des préparations et notamment celles des chimiothérapies injectables. La stabilité physico chimique est le critère déterminant pour fixer les limites d'utilisation du produit à sa sortie de l'URC. Il est indispensable de la maîtriser afin d'assurer l'administration de la dose souhaitée puisqu'elle reflète la quantité du produit actif au moment de l'administration. Ces données ont également un enjeu pratique car elles déterminent l'organisation au sein de l'URC, avec par exemple, la possibilité de réaliser des préparations à l'avance pour une administration en temps et en heure.

Ces informations sont également indispensables pour les équipes soignantes et médicales. Les spécificités de certaines prises en charge peuvent amener les praticiens à modifier certaine condition d'administration qui peuvent modifier la stabilité des produits médicamenteux. Selon le contexte clinique il peut être nécessaire de :

- Changer de dispositif d'administration (exemple : passer à une administration en pousse seringue).
- Changer de solvant pour éviter l'utilisation d'une solution saline
- Utiliser un volume plus faible ou plus important.

Pour améliorer le confort du patient des modifications peuvent être apportées sur les conditions d'administration :

- Proposer une administration à domicile (compatibilité avec un diffuseur portable)
- Diminuer le nombre de voies de perfusion en mélangeant les traitements à perfuser.

Une fois de plus pour assurer la sécurité du patient, les professionnels de santé doivent avoir les informations nécessaires une partie des préparations réalisées ne correspondant pas aux conditions (plus ou moins bien) définies dans les RCP.

Il revient donc aux équipes confrontées à ces problématiques, en collaboration avec des équipes de recherche universitaire, de réaliser des études de stabilité en « condition réelle ».

Des outils méthodologiques sont mis à disposition par les sociétés savantes françaises : « Guidelines pour réaliser les études de stabilités de médicaments » de la Société Française de Pharmacie Oncologique, (SFPO) membre de la société européenne de pharmacie oncologique (ECOP) (41) (42). « Guide méthodologique des études de stabilités des préparations » du Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC) (36). Ces études de stabilité permettent de prendre en compte non seulement les concentrations

et doses usuellement rencontrées mais également les conditions pratiques de conservation des produits, ainsi que des modalités spécifiques de reconstitution.

Dans le cas particulier de la réalisation d'essais cliniques aucune étude de stabilité autre que celles indispensables à la réalisation des études de phase 2 n'est réalisée sur les médicaments expérimentaux. Il est donc indispensable pour les pharmaciens responsables de la mise en place de l'essai et de la préparation du médicament expérimental injectable, d'obtenir en amont les informations de stabilité et de compatibilité pour un démarrage de l'essai en toute sécurité.

6. Exemple pratique d'étude de stabilité

En 2015, un essai clinique concernant un nouvel anticorps monoclonal utilisé en pédiatrie dans le traitement des leucémies lymphoblastiques a débuté à l'hôpital de la Timone.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal bispécifique, le blinatumomab. Cet anticorps reconnaît à la fois le CD19 des cellules B et le CD13 des lymphocytes T. Depuis février 2016 le blinatumomab BLINCYTO® a obtenu l'AMM dans le traitement des adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie en rechute ou réfractaire (deuxième ligne et plus) (43).

Il se présente sous forme d'une poudre à reconstituer avec du NaCl 0,9%. Le blinatumomab est ensuite dilué dans une poche de NaCl 0,9% dans laquelle a été ajouté au préalable un stabilisant (surfactant) pour limiter les interactions entre l'anticorps et les parois de la poche.

Le blinatumomab est administré en perfusion longue chez des patients souvent polymédiqués, recevant plusieurs médicaments en perfusion continue (antalgie, antibiothérapie...).

Au moment du lancement de l'essai, aucune information de compatibilité médicamenteuse n'était disponible auprès du laboratoire ou dans la littérature internationale. En pratique chez des patients nécessitant plusieurs traitements par perfusion, il est fréquent qu'ils soient administrés de manière concomitante en Y.

Dans ce contexte, les pharmaciens du secteur « Oncopharma » Timone ont décidé de réaliser leur propre étude de compatibilité physico-chimique.

6.1. Introduction

Devant l'absence de données, l'objectif était donc de réaliser une étude de recherche visuelle d'incompatibilité physico-chimique du blinatumomab avec 39 médicaments.

6.2. Matériels et Méthode

La méthodologie suivie est celle largement rencontrée dans la littérature. Afin de mimer l'administration en Y des 2 solutés médicamenteux à tester, un mélange de ceux-ci a été réalisé dans des tubes en verre transparent (44) (45) (46).

Deux types de mélange ont été testés : l'ajout de chaque médicament à la solution de blinatumomab et l'ajout du blinatumomab à chaque solution médicamenteuse. Les mélanges étaient ensuite observés visuellement durant une période de 4h. La compatibilité a été définie comme l'absence de changement de couleur, d'apparition d'une turbidité, de particule ou de précipité ou de la libération de gaz. La recherche de particules visibles ($> 50\mu\text{m}$) notamment, correspond à une monographie de la Pharmacopée Européenne « Contamination particulaire : particules visibles » 2.9.20. Les observations étaient réalisées devant des panneaux blanc et noir mat selon la technique décrit dans cette même monographie de la Pharmacopée Européenne.

6.3. Résultats

Au final seulement 3 des 39 médicaments testés (citrate de caféine, hydrocortisone, amphotéricine B liposomale) n'ont démontré aucune incompatibilité visuellement détectable.

Tableau 1 : Résumé des résultats de compatibilité du blinatumomab avec les 39 molécules testées

Molécules testées	Compatibilité* avec le blinatumomab
acetaminophene	Incompatible
albumine	Incompatible
alizapride	Incompatible
amphotericine liposomale	Compatible
cafeine	Compatible
caspofungine	Incompatible
ceftazidime	Incompatible
ceftriaxone	Incompatible
ciprofloxacin	Incompatible
clonazepam	Incompatible
cloxacillin	Incompatible
cotrimoxazole	Incompatible
daptomycin	Incompatible
dexamethasone	Incompatible
dexchlorpheniramine	Incompatible

Molécules testées	Compatibilité* avec le blinatumomab
furosemide	Incompatible
heparine	Incompatible
hydrocortisone	Compatible
hydroxyzine	Incompatible
imipenem cilastatin	Incompatible
meropenem	Incompatible
metronidazole	Incompatible
methylprednisolone	Incompatible
midazolam	Incompatible
morphine	Incompatible
nalbuphine	Incompatible
naloxone	Incompatible
nefopam	Incompatible
omeprazole	Incompatible
ondansetron	Incompatible
pantoprazole	Incompatible
phloroglucinol	Incompatible
potassium	Incompatible

* La compatibilité a été définie comme l'absence de changement de couleur, d'apparition d'une turbidité, de particule ou de précipité ou de la libération de gaz.

6.4. Discussion Conclusion

De nombreuses incompatibilités ont pu être mises en évidence. Les médicaments concernés ne doivent pas être administré simultanément au blinatumomab. Des études supplémentaires restent nécessaires pour écarter toute incompatibilité éventuelle des autres traitements.

Les résultats de ce travail ont été publié dans une revue internationale et désormais disponible pour l'ensemble de la communauté pharmaceutique et médicale.

Les résultats sont notamment disponibles sur les sources d'informations qui peuvent être utilisées en pratique hospitalière notamment une des bases de données détaillée précédemment, Stabilis®.

Visual compatibility of blinatumomab with selected drugs during simulated Y-site administration

Blinatumomab is a bispecific T-cell engager antibody construct that binds specifically to CD19 expressed on the surface of cells of B-lineage origin and CD3 expressed on the surface of T cells.¹ Blinatumomab was approved by the European Medicines Agency for the treatment of adults with Philadelphia chromosome–negative acute relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).¹ The Food and Drug Administration has also approved the drug for treatment of ALL in both adult and pediatric patients.²

Blinatumomab is administered over 4 weeks as a continuous infusion.² Blinatumomab, supplied as a 38.5- μ g single-dose vial, must be reconstituted before administration and then added to a 250-mL infusion bag of 0.9% sodium chloride injection. A stabilizer solution is provided inside the blinatumomab package and must be added to the infusion bag before the blinatumomab solution is introduced. The physical in-use stability of the diluted solution is 96 hours at 15–25 °C.

As previously described, physicochemical drug–drug interactions may appear during Y-site administration by nurses, posing a risk to patients that will increase with continuous or multiple infusions.^{3,4} However, there is no reported information regarding the compatibility of blinatumomab with other i.v. drugs commonly administered to patients. We evaluated the visual compatibility of blinatumomab with 39 commonly coadministered i.v. drugs to gain insight on this issue.

Two blinatumomab concentrations were tested based on the recommended doses and practical administration guidelines.^{1,2} Blinatumomab was diluted to achieve final concentrations of 0.125 and 0.375 μ g/mL. Thirty-nine drugs obtained from commercial sources were identified as commonly prescribed simultaneously with blinatumomab in our patients.

A method involving 1:1 mixing of tested drugs was used to simulate the mixing of blinatumomab with the tested drugs during administration. Equal volumes (1 mL) of blinatumomab solution and each tested drug solution were mixed in glass tubes. The effect of mixing order was ascertained by studying both the tested drug added to blinatumomab solution and the blinatumomab solution added to the tested drug. Tubes were stirred manually to ensure complete mixing. Visual observations were performed in front of both a matte black panel held in a vertical position and a nonglare white panel held in a vertical position under normal fluorescent light. All sample mixtures were visually inspected for color change, haze, fibers, particles, gas generation, and precipitate formation. Observations were conducted by 3 different researchers to confirm results. Visual examination was performed immediately and 60, 150, 240, and 720 minutes after mixing.

Only 3 of the tested drugs (caffeine citrate, hydrocortisone, liposomal amphotericin B) demonstrated visual compatibility with the 2 concentrations of blinatumomab at all time points, regardless of the order of mixing.

Particles, flakes, thin needles, or haze transiently appeared with 14 drugs (caspofungin, ceftazidime, ceftriaxone, clonazepam, cotrimoxazole, daptomycin, imipenem–cilastatin, midazolam, naloxone, nefopam, ondansetron, pantoprazole, Pediaven, vancomycin). A persistent reaction resulting in particulate formation appeared with 22 drugs (acetaminophen, albumin, alizapride, ciprofloxacin, cloxacillin, dexamethasone, dexchlorpheniramine, furosemide, Glucidion G 5%, heparin, hydroxyzine, meropenem, methylprednisolone, metronidazole, morphine, nalbuphine, omeprazole, phloroglucinol, potassium chloride, rasburicase, teicoplanin, tranexamic acid) at least 1 time, for 1 concentration, or for 1 order of mixing.

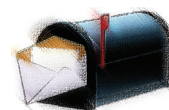
The Letters column is a forum for rapid exchange of ideas among readers of AJHP. Liberal criteria are applied in the review of submissions to encourage contributions to this column.

The Letters column includes the following types of contributions: (1) comments, addenda, and minor updates on previously published work, (2) alerts on potential problems in practice, (3) observations or comments on trends in drug use, (4) opinions on apparent trends or controversies in drug therapy or clinical research, (5) opinions on public health issues of interest to pharmacists in health systems, (6) comments on ASHP activities, and (7) human interest items about life as a pharmacist. Reports of adverse drug reactions must present a reasonably clear description of causality.

Short papers on practice innovations and other original work are included in the Notes section rather than in Letters. Letters com-

menting on an AJHP article must be received within 3 months of the article's publication.

Letters should be submitted electronically through <http://ajhp.msubmit.net>. The following conditions must be adhered to: (1) the body of the letter must be no longer than 2 typewritten pages, (2) the use of references and tables should be minimized, and (3) the entire letter (including references, tables, and authors' names) must be typed double-spaced. After acceptance of a letter, the authors are required to sign an exclusive publication statement and a copyright transfer form. All letters are subject to revision by the editors.



A total of 36 drugs were identified as visually incompatible with blinatumomab. As such, blinatumomab should not be administered simultaneously with these drugs through a common i.v. port. Blinatumomab was visually compatible with only 3 of the 39 drugs tested; further studies should be conducted to ensure the chemical stability of these mixtures.

1. European Medicines Agency. Blincyto (blinatumomab) prescribing information. www.medicines.org.uk/emc/medicine/31231 (accessed 2017 Jan 30).
2. Food and Drug Administration. Blincyto (blinatumomab) prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125557lbl.pdf (accessed 2017 Jan 30).
3. Correard F, Savry A, Gauthier-Villano L et al. Visual compatibility of defibrotide with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm*. 2014; 71:1288-91.
4. Perez M, Maiguy-Foinard A, Barthélémy C et al. Particulate matter in injectable drugs: evaluation of risks to patients. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2016; 1:91-103.

Théau Du Repaire (pharmacy intern)
Pharmacy Department
La Timone University Teaching Hospital
Marseille, France

Petula Vigne (pharmacy intern)
Pharmacy Department
La Timone University Teaching Hospital
Marseille, France

Amaury Guedon, Pharm.D., Ph.D.

Pharmacy Department
La Timone University Teaching Hospital
Marseille, France

Raphaëlle Fanciullino, Pharm.D., Ph.D.

Pharmacy Department
Conception University Teaching Hospital
Marseille, France

Laurence Gauthier-Villano, Pharm.D.

Pharmacy Department
La Timone University Teaching Hospital
Marseille, France

Pierre Bertault Peres, Pharm.D., Ph.D.

Pharmacy Department
La Timone University Teaching Hospital
Marseille, France

Bertrand Pourroy, Pharm.D., Ph.D.

Pharmacy Department
La Timone University Teaching Hospital
Marseille, France
bertrand.pourroy@ap-hm.fr

The authors have declared no potential conflicts of interest.

Keywords: blinatumomab, drug incompatibility, drug stability, intravenous, oncology, pediatrics

Copyright © 2017, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. All rights reserved. 1079-2082/17/0802-1217.

DOI 10.2146/ajhp170111

PARTIE 3 : DEVELOPPEMENT ET EVALUATION D'UN NOUVEL OUTIL : RECITaI

1. Introduction

La réalisation de l'outil RECITaI (Recueil Essais cliniques Chimiothérapies Injectables Timone) (Annexe 1) dans le cadre de ce travail de thèse, est le fruit de la collaboration entre le secteur « essais cliniques » de la PUI Timone et le secteur « Oncopharma » Timone chargé de la préparation des chimiothérapies injectables.

L'objectif est de faciliter l'obtention des informations indispensables afin :

- De faciliter la mise en place des essais cliniques de médicament expérimentaux injectables en oncologie à la PUI Timone (réalisation des protocoles, paramétrage du logiciel de prescription et d'aide à la préparation).
- D'assurer la stabilité des produits pendant les différentes étapes du circuit entre les deux secteurs et jusqu'à l'administration dans le service de soin (stockage, préparation, transport, administration).

L'investissement des acteurs des deux secteurs dans la réalisation de l'outil RECITaI est indispensable. Comme vu précédemment l'articulation secteur « essais cliniques » / « Oncopharma » est la clef pour que les préparations soient réalisées dans le respect du protocole, des BPP et qu'elles soient disponibles pour une administration en temps et en heure et en toute sécurité. Chacun des acteurs a apporté son expérience. Avec plusieurs travaux menés dans ces domaines, l'équipe d'« Oncopharma » présente une certaine expertise dans la stabilité et la compatibilité des médicaments anticancéreux (46) (47) (48) (49). Les acteurs du « secteurs essais cliniques » ont acquis une grande expérience de la mise en place d'essais cliniques avec un nombre croissant chaque année de mises en place de nouvelles études. En plus de l'expertise de chacun dans son domaine les deux secteurs ont acquis une « culture » qualité et sécurité de la prise en charge, qui se manifeste à travers la réalisation de ce travail. Les deux secteurs sont engagés depuis plusieurs années dans une politique de développement d'un système qualité efficace, régulièrement remis en question et enrichi (50) (51) (52).

2. Matériels et Méthode

2.1. Réalisation de la fiche RECITal

La fiche a été finalisée suite à 3 réunions de concertation réalisées à la PUI de l'hôpital de la Timone. Les pharmaciens des 2 secteurs, « essais cliniques » et « Oncopharma » étaient systématiquement présents. Afin de faciliter l'organisation des rencontres et d'échanger facilement durant l'avancement du travail, nous avons utilisé une application smartphone de communication rassemblant dans une discussion commune l'ensemble des acteurs. La première réunion a permis de lister les items de la future fiche. L'objectif des réunions suivantes était de préciser certains items et de structurer la fiche.

2.2. Recherche des informations manquantes lors des mises en place avant RECITal - Revue des essais cliniques de chimiothérapie injectable 2017 -2018

Ces informations ont été récupérées suite à une revue des essais cliniques de chimiothérapies injectables mis en place entre septembre 2017 et septembre 2018 sur le site de l'hôpital de la Timone.

L'ensemble des dossiers concernés a été récupéré dans le stockeur Kardex® du secteur « essais cliniques ». Tous les dossiers ont été analysés. Les parties ciblées des dossiers étaient : les comptes rendus des réunions de mise en place et les sous-dossiers dans lesquels sont archivés la totalité des emails échangés entre le secteur et les promoteurs (les emails échangés concernant l'étude durant les essais sont systématiquement imprimés et conservés).

2.3. Mises en place de l'outil RECITal et évaluation

La fiche RECITal est systématiquement distribuée au promoteur d'essais cliniques concerné (chimiothérapie injectable) au moment de la pré-visite. La pré-visite est réalisée au secteur essais cliniques et permet au pharmacien responsable d'obtenir ou de réclamer les premières informations avant la visite de mise en place. Dans le cas de pré-visite téléphonique, la fiche RECITal est envoyée par email. L'objectif est que le promoteur fournisse la fiche RECITal complétée avant la visite de mise en place et plus précisément, avant la validation de la grille de surcoût. En cas de non-retour de la fiche, le délai de relance a été fixé à un mois.

Pour évaluer l'efficacité de l'outil, le nombre d'informations manquantes et leur nature ont été relevés après les premières diffusions et comparés au recueil réalisé avant la diffusion de la fiche RECITal.

3. Résultats

3.1. Fiche RECITal

L'outil RECITal (Annexe 1) se présente sous la forme d'une fiche recto-verso. Les informations demandées sont organisées en deux parties.

Une première partie permettant d'identifier la nature du produit (Non protéique, AC nu ou couplé, MTI).

Une deuxième partie rassemblant les paramètres nécessaires à la pharmacotechnie. Ces informations sont classées selon les étapes chronologiques de la préparation : Décontamination, Reconstitution, Dilution, Administration.

La fiche apporte, ou rappelle également des informations aux promoteurs. Elle précise par exemple le type de logiciel d'aide à la préparation utilisé et certaines spécificités qui lui sont propre, ainsi que le type de décontamination réalisée à l'entrée des isolateurs.

Pour chaque étape on retrouve une à dix questions fermées (OUI / NON) et quelques-unes pour lesquelles plus de précision sont attendues.

3.2. Recherche des informations manquantes lors des mises en place avant RECITal - Revue des essais clinique de chimiothérapie injectable 2017 -2018

Entre septembre 2017 et septembre 2018, 28 essais cliniques concernant un médicament expérimental de type chimiothérapie injectable ont débuté sur le site de la Timone (16 essais industriels et 12 institutionnels). 24 ont été menés chez le patient adulte et 4 en pédiatrie. Pour 20 d'entre eux, les produits à l'essai étaient des médicaments déjà connus (essais de stratégie thérapeutique ou élargissement des indications dans l'AMM).

Concernant l'organisation des essais cliniques à la PUI, la réunion indispensable de mise en place a eu lieu pour les 28 essais cliniques. Une pré-visite a pu être réalisée en amont pour 10 essais.

Les informations étaient complètes lors de la réunion de mise en place pour seulement 10 essais. Parmi ces essais rassemblés dans un groupe identifié « OK à la MEP », on retrouve seulement 2 essais avec pré-visite.

Les informations sont incomplètes pour 6 des 8 essais contenant au moins un produit inconnu. Pour les essais avec pré-visite, des problèmes ont été détectés pour 4 d'entre eux. Pour 2 essais, ces problèmes n'ont toujours pas été réglés à la MEP.

Le nombre d'informations manquantes par essai est détaillé dans le Tableau 1.

La nature des informations manquantes est détaillée dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Nombre d'essais pour lesquels il manque x informations

Nombre d'informations manquantes par essais	Nombre d'essais concernés
1 information manquante	10
2 informations manquantes	2
3 informations manquantes	3
4 informations manquantes	1
5 informations manquantes	2

Tableau 3 : Nature des informations manquantes à la MEP pour les 18 essais concernés

Nature des informations manquantes	Nombre d'essais concernés
Concentrations de stabilité	6
Intervalles d'administration	4
Décalage entre protocole et littérature scientifique ou RCP (pour molécule avec AMM)	4
Volume final	3
Dose usuelle et/ou dose max	2
Formule de calcul de la surface corporelle	2
Sensibilité ou non à la lumière	2
Rinçage nécessaire	2
Aucune information autre que le RCP (produit connu)	1
Absence de manuelle pharmacie	1
Conduite en cas de bris de flacon	1
Décalage autorisé	1
Matériaux des dispositifs à utiliser	1
Utilisation possible d'un spike	1
Nombre maximal de cycle autorisé	1
Nature du solvant	1
Nature du produit	1

3.3. Recherche des informations manquantes lors des mises en place après RECITaI – Evaluation de la fiche RECITaI

Entre mai et septembre 2018, 11 fiches RECITaI ont été distribuées par le pharmacien du secteur « essais cliniques » lors de pré-visites d'essais cliniques de chimiothérapies injectables. Pour chaque essai, l'acteur qui a reçu la fiche et les consignes associées était l'ARC promoteur. Le profil des essais concernés est le suivant : 10 essais industriels, dont 8 menés chez le patient adulte et 2 en pédiatrie. Parmi les molécules expérimentales des 10 essais on retrouve systématiquement des produits inconnus.

Systématiquement, il a été nécessaire de relancer les promoteurs au bout d'un mois pour obtenir un retour. Actuellement, 6 fiches RECITaI ont été retournées, seulement 2 sont complètes. Une seule réunion de mise en place a eu lieu pour ces essais. Au moment de celle-ci une seule information était encore manquante. Cependant cette dernière n'empêche pas le lancement de l'essai.

Pour les fiches incomplètes le nombre d'informations manquantes par essai est détaillé dans le Tableau 3. La nature des informations manquantes est détaillée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Nombre d'essais pour lesquels il manque x informations après retour de la fiche RECITaI

Nombre d'informations manquantes par essais	Nombre d'essais concernés
1 information manquante	2
2 informations manquantes	2

Tableau 5 : Nature des informations manquantes après retour de la fiche RECITaI

Nature des informations manquantes	Nombre d'essais concernés
Concentrations de stabilité	2
Conduite en cas de bris de flacon	2
Présence d'un livret d'information sur le flacon	1

4. Discussion

4.1. Les informations manquantes lors des mises en place avant RECITaI

L'étude de notre échantillon d'essais cliniques confirme que les informations données par les promoteurs sont majoritairement incomplètes. Moins de 50% des essais cliniques de l'échantillon ont pu être débutés directement après la visite de mise en place faute d'informations complètes.

La pré-visite est une des solutions actuelles du secteur « essais cliniques » pour obtenir plus d'informations. Actuellement elle n'est pas systématiquement réalisée puisque moins de la moitié des essais cliniques étudiés en ont bénéficié. En effet, si le promoteur contacte systématiquement le médecin pour présenter l'essai en amont de sa mise en place, afin d'anticiper les différents problèmes et évaluer le potentiel de recrutement, il se dispense fréquemment d'un contact avec le pharmacien. De plus, elle ne semble pas être suffisamment efficace car seulement 2 essais qui en ont bénéficié font partis du groupe « OK à la MEP ». Même si elle a permis de détecter des problèmes en amont, dans plusieurs cas ces mêmes problèmes n'étaient pas réglés au moment de la mise en place.

Le manque d'informations fournies ne semble pas lié à l'origine de l'essai, institutionnel ou industriel. La majorité des essais institutionnels sont menés sur des molécules possédant déjà un RCP. Cependant contrairement à ce que l'on pourrait attendre, seulement la moitié de ces essais appartient au groupe « OK à la MEP ». Plus logiquement, on constate que le manque d'information semble lié à la nature du produit à l'essai. En effet il manque des informations pour plus de la moitié des essais avec des produits nouveaux non connus.

Concernant la nature des informations manquantes on retrouve fréquemment des imprécisions concernant les fourchettes de concentration de stabilité et les intervalles d'administration lorsque plusieurs traitements font partis du protocole. Pour les molécules connues dans des essais de stratégies ou pour un élargissement des indications dans l'AMM, on retrouve fréquemment des décalages avec les RCP ou la littérature scientifique. Nous avons ainsi relevé pour une étude un volume final dans le protocole de l'essai supérieur au volume maximal retrouvé dans la littérature pour le même produit. Ou encore, un type de poche à utiliser selon le protocole, différent du type de poche recommandé dans le RCP du produit.

Pour tous ces essais la mise en place a par conséquent due être retardée. Certains essais sont toujours en suspens. Certains ont pu débiter après modification du manuel pharmacie en fonction des problématiques soulevées.

4.2. Les informations manquantes lors des mises en place après RECITal

Ces premiers résultats, bien que partiels, nous permettent de constater une première tendance. Pour les fiches qui nous ont été retournées après relance, deux seulement nous sont parvenues complètes. L'outil ne semble donc pas permettre d'obtenir l'exhaustivité des informations demandées. Tout d'abord les informations semblent difficiles à obtenir par les ARC qui sont nos interlocuteurs privilégiés. En effet aucune fiche ne nous a été retournée spontanément dans le délai fixé. Tous les ARC ont été relancés. Ces derniers précisent qu'ils n'ont pas toutes les informations demandées au moment de la pré-visite et dans la grande majorité des cas qu'ils n'ont pas la connaissance notamment technique pour apporter des premières réponses. En effet les informations ne leurs sont que très rarement fournies par les promoteurs en amont. Les promoteurs semblent plus prioriser les visites de sélection sur les sites potentiels, afin de s'assurer que le recrutement est possible. Mais ils ne profitent pas de ces visites pour s'assurer que le pharmacien hospitalier est en capacité de préparer et dispenser le produit expérimental en toute sécurité. Habituellement ces informations sont donc fournies au dernier moment et du coup souvent incomplètes.

On constate cependant que le nombre d'information manquante par fiche est faible. La fiche semble donc tout de même être un bon support pour aider les promoteurs à nous fournir les informations.

Parmi les informations manquantes, il est important de noter que toutes n'empêchent pas la réalisation de l'essai. Dans le cas précis du seul essai mis en place avec RECITal, l'information manquante n'était pas indispensable. En effet cette information concerne la fourchette de concentration de stabilité. Or le protocole de cet essai impose une dose fixe et un volume final fixe. Cependant les concentrations minimales et maximales de stabilité font parties des informations obligatoires à renseigner dans le logiciel CHIMIO®. Dans ce cas, le pharmacien doit paramétrer de « fausses » informations afin de pouvoir activer le protocole dans le logiciel. Une partie commentaire permet de préciser en texte libre que l'information n'est pas valide. Ce type de situation conduit donc forcément à la réalisation d'un paramétrage avec des « erreurs ». Concernant la pré-visite, la distribution de la fiche encourage la réalisation systématique de celle-ci. En effet la distribution devient un moment clef de la pré-visite.

Sur le versant qualitatif, cet outil permet d'avoir désormais une check-list reproductible et tracée, ce qui est un avantage important par rapport à l'échange oral effectué auparavant sans support formalisé.

En attendant d'obtenir un échantillon plus important pour pouvoir tirer des conclusions sur l'efficience de la fiche RECITaI, plusieurs pistes peuvent être envisagées pour améliorer cet outil.

- Prendre le temps de balayer avec l'ARC lors de la pré-visite l'ensemble des items pour préciser ce qui est attendu. Cependant cette étape semble très chronophage, d'autant que les interlocuteurs ne possèdent pas systématiquement la formation adéquate.
- Réévaluer la pertinence et la tournure des items pour clarifier la demande de certaines informations si ces dernières sont systématiquement incomplètes.
- Fournir une version traduite en anglais.
- Interroger les promoteurs sur la pertinence de la fiche et son utilité.

Une évaluation sur le long terme permettra de déterminer l'intérêt de l'outil, mais nous pouvons nous attendre à une augmentation de son impact au fil de son utilisation. En effet le nombre d'acteurs concernés par la mise en place des essais cliniques à la Timone est plutôt restreint. Les mêmes ARC participent régulièrement au suivi et à la mise en place de plusieurs essais différents. Plus la fiche sera utilisée, plus elle sera connue, comprise et maîtrisée par l'ensemble des acteurs.

CONCLUSION

Face à la très grande diversité pharmacologique, pharmacocinétique ou galénique des médicaments expérimentaux, le pharmacien hospitalier tient une place indispensable parmi les acteurs de la recherche impliquant la personne humaine à l'hôpital. Il est le garant de la sécurité du circuit du médicament expérimental dont il doit maîtriser toutes les étapes afin d'assurer au mieux ses missions. Le pharmacien doit connaître toutes les spécificités des molécules expérimentales notamment celles liées aux conditions nécessaires pour assurer la stabilité de chacune, mais aussi les spécificités de préparation et les risques d'incompatibilité de chaque molécule. Bien qu'il existe des bases de données rassemblant de manière efficiente les résultats de travaux d'experts du monde entier concernant les problématiques physico chimiques pour de nombreuses molécules, obtenir l'exhaustivité des informations indispensables à une mise en place en toute sécurité est rarement évident. En effet, les promoteurs ne fournissent pas systématiquement ces informations, la priorité de ces derniers étant portée notamment sur la capacité de recrutement des investigateurs et sur le respect de la législation en vigueur concernant les patients inclus dans l'essai, sujet sensible à forte retombée médiatique. Le versant technique sur site a donc tendance à être secondaire, alors qu'une prise en charge du circuit du médicament expérimental non optimisée engendre un risque majeur pour le patient inclus.

Afin d'assurer la sécurité de la prise en charge des patients inclus dans les essais, un système d'assurance qualité du circuit du médicament expérimental a été mis en place. Il est une des priorités des pharmaciens sur le site de la Timone. La fiche RECITal que nous avons créée et diffusée au cours de ce travail constitue désormais un nouvel outil de ce système qualité, centré sur les problématiques de stabilité physico-chimique et d'incompatibilité des médicaments expérimentaux.

Selon l'analyse des premiers résultats, malgré le faible échantillon, la fiche semble avoir un impact positif. La fiche RECITal offre un support permettant de sensibiliser les ARC promoteurs à l'importance des informations demandées. Utiliser systématiquement cet outil permettra de créer un lien avec les promoteurs en les sensibilisant à une problématique qui pour certains restait secondaire.

La fiche RECITal est un outil vivant qui sera appelé à évoluer en fonction des retours et au fil de son utilisation, comme dans toute démarche d'amélioration continue de la qualité.



1 - NATURE DU PRODUIT

☐ Protéique non Anticorps (AC) ☐ AC nu ☐ AC couplé ☐ Cytotoxique

☐ MTI préciser : le groupe de risque I, II, III et + _____
la classe de confinement C1, C2, C3 et + _____

2 - PHARMACOTECHNIE

Prérequis

Logiciel d'aide à la prescription, à la fabrication et à la dispensation : CHIMIO® (Computer Engineering)

NB : En fonction du flaconnage du produit et de la dose prescrite, le logiciel choisit la seringue existante la plus adaptée au prélèvement du volume du produit prescrit et arrondit en fonction des graduations de celle-ci.

Formule à utiliser pour le calcul de la surface corporelle (NB : SC plafonnée à 2m²) :

Décontamination

Vaporisation d'un gaz à 55°C
Exposition du conditionnement primaire à un
produit oxydant

Présence d'un livret d'information sur le flacon : O / N

Fournir si possible une photo du flacon

Conduite à tenir en cas de bris de flacons :

Fiche de sécurité du médicament à fournir

Nature du décontaminant à utiliser si besoin : _____

Reconstitution

Flacons et poches fournies compatibles avec l'utilisation d'un spike ? : O / N



Est-il nécessaire de filtrer la solution reconstituée ? O / N

Si OUI, matériaux et diamètre du filtre : _____

Nombre de flacon nécessaire pour un patient type (1,73m²) : _____

Solvant de reconstitution et volume de reconstitution : _____

Temps de dissolution : _____

Apparition de mousse : O / N

Temps de repos si nécessaire : _____

Volume final après reconstitution : _____

Volume extractible : _____

Sensibilité à la lumière : O / N

Condition particulière de conservation après reconstitution : _____

Si le produit est congelé avant reconstitution, modalités de décongélation : T° dirigée / durée

Dilution

Stabilité du produit dilué :

Zone de concentration : _____ (par exemple entre 1 et 2 mg/ml)
ou Concentration fixe: _____ (par exemple 1 mg/ml)
ou Volume final fixe quelque soit la dose : _____ (par exemple 100 ml)

Compatibilité avec les composants des poches de perfusion :

☐ PVC ☐ PE ☐ PP ☐ PO ☐ Autre (préciser) : _____ PE : Polyéthylène, PP : Polypropylène, PO : Polyoléfine

Solvant de dilution : ☐ NaCl 0.9% ☐ G5% ☐ Autres (préciser) : _____

Stabilité : Durée : _____ Température : _____ Exposition à la lumière : O / N

Administration

Données du RCP utilisables si produit déjà commercialisé : O / N

Durée d'administration : _____

Compatibilité avec l'utilisation de dispositif d'administration sécurisé type duoperf (PVC sans DEHP) : O / N

Compatibilité avec les composants des tubulures de perfusion : ☐ PVC sans DEHP ☐ PE ☐ PP

Si produit sensible à la lumière, surpoches nécessaires : O / N

Si OUI, tubulure opaque fournie : O / N

Filtre nécessaire sur la ligne de perfusion : O / N

Si OUI quel diamètre de pores et quels matériaux : _____

Protocole contenant plusieurs molécules : chronologie d'administration des molécules :

Surveillance spécifique (ex : TA, bandelettes urinaires, SaO₂...) : _____

Après administration ou entre 2 poches : Rinçage O / N Si OUI, Soluté : _____ Volume : _____

La compatibilité avec d'autres molécules a-t-elle été testée notamment avec d'éventuelles prémédications ou comédications ? _____

APHM Hôpital de la Timone
Pharmacie - Secteur Essais Clinique et secteur Oncopharma
264 Rue Saint Pierre, 13005 Marseille
Dr B. DELUCA-BOSC benedicte.deluca@ap-hm.fr / Dr B. POURROY bertrand.pourroy@ap-hm.fr

Version 1 Mars 2018

BIBLIOGRAPHIE

1. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. JORF n°109, AFSP1706303D mai 10, 2017.
2. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. JORF, SP SX8810045L déc 22, 1988 p. 16032.
3. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. JORF, SANX0300055L août 11, 2004 p. 14277.
4. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. JORF, SASX0901817L mars 6, 2012.
5. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. JORF, MESX0100092L mars 5, 2002.
6. Pare M. Mise en place d'une démarche qualité dans le cadre du projet de certification ISO 9001 (version 2008) de l'activité essais cliniques des hôpitaux de l'interrégion Sud Méditerranée. [Thèse d'exercice de Pharmacie]. Aix-Marseille; 2013.
7. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. JORF n°277, SANM0624752S nov 30, 2006 p. 18033.
8. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. JORF n°0090, ETSH1109848A avr 16, 2011 p. 6687.
9. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes. Brill; 2009. p. 1041-54.
10. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. Lancet Oncol. mai 2004;5(5):292-302.
11. Duriez A, Vigneron JH, Zenier HA, May I, Demoré BM. Stability of azacitidine suspensions. Ann Pharmacother. avr 2011;45(4):546.
12. Cheung YW, Vishnuvajjala BR, Morris NL, Flora KP. Stability of azacitidine in infusion fluids. Am J Hosp Pharm. juin 1984;41(6):1156-9.
13. El Aatmani M, Poujol S, Astre C, Malosse F, Pinguet F. Stability of dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 15 juill 2002;59(14):1351-6.

14. Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf
15. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120920124170/anx_124170_fr.pdf
16. Barberi-Heyob M, Watelet M, Merlin JL, Bleger C, Schroeder B. Stability of 5-fluorouracil solutions according to different parameters]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 1995;82(12):1025-31.
17. Vijayakumar A, Sharon EV, Teena J, Nobil S, Nazeer I. A clinical study on drug-related problems associated with intravenous drug administration. *J Basic Clin Pharm*. mars 2014;5(2):49-53.
18. PF D'Arcy. Drug Interactions with Medical Plastics. *Drug Intell Clin Pharm*. 1983. p726-731
19. M.C. Allwood. Sorption of drugs to intravenous delivery systems. 1983. (Pharmacy International; vol. 4).
20. Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm*. 18 mars 2009;369(1-2):30-7.
21. Hirsch JI, Fratkin MJ, Wood JH, Thomas RB. Clinical significance of insulin adsorption by polyvinyl chloride infusion systems. *Am J Hosp Pharm*. juin 1977;34(6):583-8.
22. Remon JP, Bogaert MG. Loss of Glyceryl Trinitrate and of Isosorbide Dinitrate During Infusion: A Literature Survey and Practical Recommendations. *Acta Clin Belg*. janv 1983;38(5):338-41.
23. Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, Goudaliez F, Brunet C. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. *J Pharm Biomed Anal*. févr 2005;37(2):259-64.
24. Kowaluk EA, Roberts MS, Blackburn HD, Polack AE. Interactions between drugs and polyvinyl chloride infusion bags. *Am J Hosp Pharm*. sept 1981;38(9):1308-14.
25. Jin S-E, You S, Jeon S, Hwang S-J. Diazepam sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets with quantitative determination using a high-performance liquid chromatographic method. *Int J Pharm*. 15 juin 2016;506(1-2):414-9.
26. Sautou V, Chopineau J, Gremeau I, Chevrier R, Bruneaux F. Compatibility with medical plastics and stability of continuously and simultaneously infused isosorbide dinitrate and heparin. *Int J Pharm*. juill 1994;107(2):111-9.
27. Wypych G, éditeur. Handbook of plasticizers. 2nd ed. Toronto: ChemTec Pub; 2012. 748 p.

28. Kambia K, Dine T, Azar R, Gressier B, Luyckx M, Brunet C. Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing. *Int J Pharm.* 23 oct 2001;229(1-2):139-46.
29. Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review. *Am J Ind Med.* janv 2001;39(1):100-11.
30. Takehisa H, Naoko E, Masahiko S, Katsuhide T, Moriyuki O, Keizoh S. Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane. *Int J Pharm.* juin 2005;297(1-2):30-7.
31. Bagel-Boithias S, Sautou-Miranda V, Bourdeaux D, Tramier V, Boyer A, Chopineau J. Leaching of diethylhexyl phthalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 janv 2005;62(2):182-8.
32. Loff S, Kabs F, Subotic U, Schaible T, Reinecke F, Langbein M. Kinetics of diethylhexyl-phthalate extraction From polyvinylchloride-infusion lines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* oct 2002;26(5):305-9.
33. Bourdeaux D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Boyer A, Chopineau J. Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl)phthalate released by multilayer infusion tubing. *J Pharm Biomed Anal.* avr 2004;35(1):57-64.
34. Testai E, Ms Scientific Committee SCENIHR, Hartemann P, Rastogi SC, Bernauer U, Piersma A. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* avr 2016;76:209-10.
35. European Union, Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007 amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market, n.d. OJ L, 32007L0047 sept 21, 2007.
36. Sautou V, Société française de pharmacie clinique, Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Partie 1. SFCP ; GERPAC; 2013.
37. Gin A, Walker S. Notice to Hospitals Regarding Ceftriaxone-Calcium Incompatibility: What's a Clinician to Do? *Can J Hosp Pharm.* mars 2009;62(2):157-8.
38. Burkiewicz JS. Incompatibility of ceftriaxone sodium with lactated Ringer's injection. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 févr 1999;56(4):384.
39. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0129326.htm>

40. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance). OJ L, 32008R1272 déc 31, 2008.
41. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr.* juill 2011;69(4):221-31.
42. Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsson I, Pourroy B, Pinguet F, French Society of Hospital Pharmacists, European Society of Oncology Pharmacists. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. *Ann Pharm Fr.* nov 2013;71(6):376-89.
43. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151123133349/anx_133349_fr.pdf
44. Allen LV, Stiles ML, Prince SJ, Sylvestri MF. Stability of cefpirome sulfate in the presence of commonly used intensive care drugs during simulated Y-site injection. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 nov 1995;52(21):2427-33.
45. Fox LM, Wilder AG, Foushee JA. Physical compatibility of various drugs with neonatal total parenteral nutrient solution during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 mars 2013;70(6):520-4.
46. Correard F, Savry A, Gauthier-Villano L, Pisano P, Pourroy B. Visual compatibility of defibrotide with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1 août 2014;71(15):1288-91.
47. Pourroy B, Botta C, Solas C, Lacarelle B, Braguer D. Seventy-two-hour stability of Taxol in 5% dextrose or 0.9% sodium chloride in Viaflo, Freeflex, Ecoflac and Macoflex N non-PVC bags. *J Clin Pharm Ther.* oct 2005;30(5):455-8.
48. Du Repaire T, Vigne P, Guedon A, Fanciullino R, Gauthier-Villano L, Bertault-Peres P, Pourroy B. Visual compatibility of blinatumomab with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 15 août 2017;74(16):1217-8.
49. Pourroy B, Bausset EM, Boulamery A, Villano LG, Braguer D. Incompatibility of imipenem-cilastatin and amoxicillin. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 juill 2009;66(14):1253-4.
50. Walter V. Démarche d'amélioration de la qualité des activités pharmaceutiques dans les essais cliniques: nouvelle approche par le lean management. [Thèse d'exercice de Pharmacie]. Aix-Marseille; 2017.
51. Guedon A. Sécurisation du circuit du médicament dans les services d'oncologie des hôpitaux Timone [Thèse d'exercice de Pharmacie]. Aix-Marseille; 2016.
52. Le Roy C. Analyse des risques a priori du processus métier pharmaceutique de l'activité Essais Cliniques de l'AP-HM. [Thèse d'exercice de Pharmacie]. Aix-Marseille; 2016.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé :

Les problèmes de stabilité et d'incompatibilité des molécules médicamenteuses sont sources de toxicité et de perte d'efficacité. Dans le cas des essais cliniques, les informations portant sur la stabilité physico-chimique des médicaments expérimentaux sont restreintes et difficiles à obtenir. Cependant ces paramètres sont indispensables pour le pharmacien hospitalier responsable du circuit de ces molécules expérimentales. Dans le but de sécuriser les différentes étapes du circuit des chimiothérapies injectables en essai, deux secteurs de la pharmacie de l'Hôpital de la Timone, (secteur « Essais Clinique » et secteur « Oncopharma ») ont travaillé ensemble pour élaborer un nouvel outil, la fiche RECITal. Son objectif est de sécuriser la mise en place des essais, en facilitant l'obtention de toutes les informations indispensables en termes de stabilité physico-chimique des nouveaux produits.

Mots-clés : essai clinique, chimiothérapie injectable, incompatibilité, stabilité physico-chimique.