



HAL
open science

Mise en place d'un laboratoire de contrôle d'une PUI dans le cadre d'une reconstruction

Émilie Deloison

► **To cite this version:**

Émilie Deloison. Mise en place d'un laboratoire de contrôle d'une PUI dans le cadre d'une reconstruction. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03463552

HAL Id: dumas-03463552

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463552>

Submitted on 2 Dec 2021

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.



THESE

(Spécialité DES Pharmacie Hospitalière)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Mise en place d'un laboratoire de contrôle d'une PUI
dans le cadre d'une reconstruction**

Présentée par
Emilie DELOISON

**Soutenue publiquement le 21 juin 2021
devant le jury composé de**

M. Raphaël DELEPEE	PU / UFR Santé	Président du jury
M. Guillaume SAINT-LORANT	MCU-PH / UFR Santé, CHU de Caen	Examineur
Mme Claudine HECQUARD	PH / CHU de Caen	Examineur
M. Gilles DOLLO	MCU-PH / Université de Rennes 1, CHU de Rennes	Examineur

Thèse dirigée par Guillaume SAINT-LORANT

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Raphaël DELEPEE, pour avoir accepté d'être le président de ce jury. Soyez assuré de ma plus profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Guillaume SAINT-LORANT, pour m'avoir encadrée tout au long de mon parcours et de ce travail. Merci pour tes conseils et la confiance que tu m'as accordé toutes ces années.

A Madame le Docteur Claudine HECQUARD, vous me faites l'honneur de juger ce travail, merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et de m'avoir offert la chance de travailler sur ce projet.

A Monsieur le Docteur Gilles DOLLO, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A mes parents et mes sœurs, merci pour votre soutien sans faille et d'être toujours à mes côtés malgré la distance. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci Maman pour avoir relu ce travail et corrigé les fautes d'orthographe.

A tous les belles rencontres faites pendant l'internat à Caen ; les co-internes et les autres. Merci pour les moments passés ensemble.

Aux amis de la faculté de pharmacie, pour votre amitié, les soirées déco-reux à préparer les revues, les danses gênantes et le tarot pendant les révisions de l'internat.

A Mathilde, pour être là depuis le lycée et m'avoir accompagnée durant toutes ces années.

A Mme Sergent, pour votre implication et pour m'avoir montré tôt dans mon parcours le rôle d'un pharmacien.

A l'équipe de la pharmacie du CHU de Caen, merci pour tout ce que vous m'avez transmis, au niveau professionnel et humain. Merci de m'avoir laissé la chance de travailler sur les projets qui m'ont été confiés.

A l'équipe de la pharmacie du CH d'Argentan, merci pour votre accueil, votre convivialité et votre gentillesse durant mon semestre.

A l'équipe de la pharmacie du CH de Bayeux, merci pour votre accueil, votre humour et votre encadrement durant mon semestre à vos côtés.

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	2
INTRODUCTION	3
Partie 1 : Les contrôles en pharmacie hospitalière	5
1.1 Réglementation :	6
1.1.1 Bonnes Pratiques de Préparation	7
1.1.2 Bonnes Pratiques de Laboratoire.....	7
1.1.3 Pharmacopées	8
1.1.3.1 Pharmacopée Européenne	8
1.1.3.2 Pharmacopée Française.....	8
1.2 Contrôles effectués en PUI :	9
1.2.1 Matières Premières à Usage Pharmaceutique.....	9
1.2.2 Gaz médicaux en réseau	11
1.2.3 Eau pour hémodialyse	13
1.2.4 Préparations non stériles	16
1.2.4.1 Gélules.....	16
1.2.4.2 Préparations liquides pour usage oral.....	17
1.2.4.3 Préparations semi-solides pour application cutanée.....	20
1.2.5 Préparations stériles	20
1.2.5.1 Préparations ophtalmiques	20
1.2.5.2 Poches de nutrition parentérale	21
1.2.5.3 Cytotoxiques injectables	23
1.3 Techniques analytiques utilisées en PUI :.....	24
1.3.1 Techniques spectrométriques	24
1.3.1.1 Spectrophotométrie d'absorption UV-visible	24
1.3.1.2 Spectrophotométrie d'absorption InfraRouge	26
1.3.1.3 Spectroscopie Raman.....	28
1.3.1.4 Spectrométrie d'absorption atomique	29
1.3.1.5 Spectrométrie d'émission atomique	31
1.3.2 Techniques séparatives	33
1.3.2.1 Techniques chromatographiques.....	33
1.3.2.2 Electrophorèse capillaire.....	36
1.3.3 Autres contrôles	38
1.3.3.1 Osmolalité.....	38

1.3.3.2	Contrôle du pH et titrage potentiométrique	39
1.3.3.3	Point de fusion	41
1.3.3.4	Essai des endotoxines bactériennes.....	41
1.3.3.5	Contrôle microbiologique	42
Partie 2 : Mise en place d'un laboratoire de contrôle au sein d'une nouvelle PUI		
.....		45
2.1	Introduction.....	46
2.2	Matériels et Méthodes	47
2.3	Résultats	48
2.3.1	Choix des équipements.....	48
2.3.1.1	Matières Premières à Usage Pharmaceutique	48
2.3.1.2	Gaz médicaux.....	48
2.3.1.3	Eaux pour Hémodialyse.....	49
2.3.1.4	Préparations non stériles	53
2.3.1.4.1	Gélules	53
2.3.1.4.2	Préparations liquides pour usage oral	55
2.3.1.4.3	Préparations semi-solides pour application cutanée	55
2.3.1.5	Préparations stériles	56
2.3.1.5.1	Préparations ophtalmiques.....	56
2.3.1.5.2	Nutrition Parentérale	58
2.3.1.5.3	Cytotoxiques injectables.....	61
2.3.1.6	Stratégie de mutualisation des appareillages de contrôle.....	63
2.3.1.7	Formation et qualification.....	65
2.3.2	Locaux	66
2.3.2.1	Micro-implantation.....	67
2.3.2.2	Flux.....	69
2.3.2.3	Déménagement	70
2.3.3	Personnel.....	71
2.3.4	Matières premières	72
2.3.4.1	Stockage.....	72
2.3.4.2	Sécurité.....	72
2.3.5	Organisation.....	72
2.3.5.1	Aspects réglementaires	72
2.3.5.2	Fiches type contrôle.....	73
2.4	Discussion.....	74

CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	78
ANNEXES	86

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acides Aminés
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
ARS : Agence Régionale de Santé
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
Ca : Calcium
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
CLUP : Chromatographie Liquide Ultra Haute Performance
CLSDGM : Commission Locale de Surveillance de la Distribution des Gaz Médicaux
CMR : Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique
COT : Carbone Organique Total
CSP : Code de la Santé Publique
CUMR : Centre Universitaire des Maladies Rénales
GHT : Groupement Hospitalier de Territoire
HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève
IR : InfraRouge
JECFA : *Joint (food and agriculture organization / world health organization) Expert Committee on Food Additives*
K : Potassium
Mg : Magnésium
MPUP : Matières Premières à Usage Pharmaceutique
Na : Sodium
PE : Pharmacopée Européenne
pH : Potentiel Hydrogène
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
SAA : Spectrométrie d'Absorption Atomique
SEA : Spectrométrie d'Emission Atomique
UNP : Unité de Nutrition Parentérale
UPC : Unité de Préparations des Chimiothérapies
UV : UltraViolet
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 : Contrôle des gaz médicaux selon la Pharmacopée Européenne.....	13
Tableau 2 : Contrôle des eaux pour hémodialyse selon la Pharmacopée Européenne.....	15
Tableau 3 : Composition des différents véhicules commerciaux pour suspensions buvables.....	19
Figure 1 : Schéma d'un spectrophotomètre UV-visible.....	25
Figure 2 : Montage d'un spectrophotomètre IR à transformée de Fourier.....	27
Figure 3 : Principe de la diffusion Raman et Rayleigh.....	28
Figure 4 : Phénomènes d'absorption atomique.....	29
Figure 5 : Appareillage d'un spectromètre d'absorption atomique.....	30
Figure 6 : Phénomènes d'émission atomique.....	31
Figure 7 : Appareillage d'un spectromètre d'émission atomique.....	32
Figure 8 : Schéma d'une instrumentation de chromatographie liquide.....	33
Figure 9 : Principe de la chromatographie en couche mince.....	34
Figure 10 : Schéma de chromatographie phase inverse et phase normale.....	35
Figure 11 : Principe de l'électrophorèse capillaire.....	37
Figure 12 : Schéma d'une instrumentation d'électrophorèse capillaire.....	37
Figure 13 : Schéma d'un pH-mètre.....	40
Figure n°14 : Critères à prendre en compte pour une activité de contrôle en PUI.....	43
Tableau 4 : Fréquence et méthodes de contrôles des eaux pour hémodialyse au CHU de Caen.....	50
Tableau n°5 : Contrôles des préparations de gélules contrôlées par le CHU de Caen.....	54
Tableau n°6 : Contrôles des collyres préparés par le CHU de Caen.....	57
Tableau n°7 : Ecart entre le calcul de l'osmolarité théorique avec ou sans utilisation de l'équation PDS et l'osmolalité mesurée par l'osmomètre.....	60
Tableau 8 : Contrôles possibles selon les équipements analytiques.....	63
Figure n°15 : Plan du laboratoire de contrôle actuel.....	66
Figure n°16 : Plan du futur plateau de pharmacotechnie.....	67
Figure n°17 : Plan détaillé du futur laboratoire de contrôle.....	68
Figure n°18 : Plan détaillé de la laverie du futur plateau de pharmacotechnie.....	69
Figure n°19 : Plan des flux du futur laboratoire de contrôle.....	69

INTRODUCTION

Les préparations réalisées dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) sont nécessaires dans certaines situations pour répondre aux besoins spécifiques de certains patients. Cette activité de préparation est en lien avec les besoins des services cliniques et notamment les services de pédiatrie pour qui il est essentiel d'avoir des médicaments qui puissent être adaptées à la dose et à la voie d'administration. Ces préparations sont très diversifiées, à la fois concernant leurs formes galéniques et leurs indications. Les eaux pour hémodialyse et les gaz médicaux sont également sous la responsabilité pharmaceutique.

Dans un but d'amélioration continue du circuit du médicament, il est nécessaire de sécuriser toutes les étapes du processus de préparations pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) décrivent les exigences nécessaires à la réalisation de ces préparations et demandent de réaliser tout contrôle possible sur les préparations terminées tels que les contrôles de teneur.

Un projet de reconstruction du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Caen est engagé depuis 2016. Concernant la PUI l'un des projets est de créer un plateau de Pharmacotechnie commun et de rassembler le Préparatoire, l'Unité de Nutrition Parentérale, l'Unité de Préparations des Cytotoxiques et le laboratoire de contrôle actuellement distant géographiquement et de développer une Unité des Médicaments de Thérapie Innovante.

A ce jour, le laboratoire de contrôle sous-traite une partie des contrôles au service de biochimie et de pharmacologie car les équipements ne sont pas appropriés pour le contrôle de toutes les préparations.

L'objectif de cette thèse est de décrire la mise en place du nouveau laboratoire de contrôle de la PUI du CHU de Caen.

La première partie de cette thèse correspond un état des lieux de la réglementation, des différents contrôles qualité réglementaires pour chaque type de préparations et des méthodes de contrôles utilisées en PUI.

La deuxième partie de cette thèse décrit la mise en place du nouveau laboratoire de contrôle, portant notamment sur les équipements analytiques choisis, les locaux, la formation du personnel et la conformité sur l'aspect réglementaire.

Partie 1 : Les contrôles en pharmacie hospitalière

1.1 Réglementation :

Le Code de la Santé Publique définit deux types de préparations pouvant être préparées dans un établissement de santé 3 :

-La préparation magistrale, définie comme tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée **à un malade déterminé** en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible, **préparée extemporanément** en pharmacie

-La préparation hospitalière, préparée selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques, en raison de **l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.**

Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à **un ou plusieurs patients** par une **Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)**. Elles font l'objet d'une **télé déclaration** auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation et s'appliquent à toutes les préparations.

Le contrôle concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et leur analyse, ainsi que l'établissement des documents et des procédures de libération.

Le contrôle de la qualité pharmaceutique consiste en la mise en œuvre d'opérations de mesure ou d'examen des caractéristiques des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP), des articles de conditionnement, des préparations en cours de réalisation et des préparations terminées en comparant les résultats obtenus aux exigences spécifiées.

La réalisation de contrôles sur le produit fini est nécessaire et différentes méthodes analytiques peuvent être développées pour y parvenir.

L'objectif est de déterminer s'ils sont conformes pour chacune de leurs caractéristiques, et de prendre pour chacun une décision d'acceptation ou de refus.

L'ensemble garantit que les contrôles nécessaires et appropriés ont bien été effectués et les **préparations ne sont libérées qu'une fois que leur qualité a été jugée satisfaisante avec la libération pharmaceutique (2).**

1.1.1 Bonnes Pratiques de Préparation

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) sont un référentiel exposant les principes de préparation s'appliquant à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, hospitalières et officinales réalisées dans les établissements disposant d'une PUI ou dans les officines de pharmacie (2).

Ce texte est inscrit dans le Code de la Santé Publique (CSP) et est opposable aux pharmaciens (3).

Elles ont été émises par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2007. Cependant, depuis 2016, l'ANSM a engagé un travail de mise à jour des BPP et une version en enquête publique est disponible depuis juillet 2019 (4).

1.1.2 Bonnes Pratiques de Laboratoire

Les BPL forment un système de garantie de la qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. Elles ont été publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne en 2004 (5).

1.1.3 Pharmacopées

Conformément au Code de Santé Publique, la Pharmacopée comprend les textes de la Pharmacopée Européenne (PE) et ceux de la Pharmacopée Française (6). Elle est d'application obligatoire.

1.1.3.1 Pharmacopée Européenne

La PE est un travail engagé par les 8 pays fondateurs du Conseil de l'Europe en 1964. Elle est préparée et publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM) (7).

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la Pharmacopée, les monographies sont mises à jour régulièrement. La 10^{ème} édition est actuellement en vigueur.

C'est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé. Elle comporte les critères de pureté des matières premières entrant dans la fabrication des médicaments, les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer le contrôle et l'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale des médicaments sous forme de monographies (8).

1.1.3.2 Pharmacopée Française

La Pharmacopée Française est élaborée et publiée par l'ANSM. Elle contient maintenant exclusivement les textes et monographies nationales complémentaires à la PE. La 11^{ème} édition est en vigueur actuellement.

Intégré dans cette PE, le Formulaire National regroupe 37 monographies destinées aux préparations officinales et hospitalières. La composition, le mode de fabrication ainsi que les contrôles à réaliser sont imposés. Il constitue un support pour la réalisation des préparations et permet une standardisation des formules (9).

1.2 Contrôles effectués en PUI :

1.2.1 Matières Premières à Usage Pharmaceutique

Selon les BPP, une Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) est définie par tout composant utilisé dans la réalisation d'une préparation (substance(s) active(s), excipients, éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou à leur être administrés). Elles doivent répondre aux exigences de la Pharmacopée Européenne et être libérées par un pharmacien.

Pour les MPUP, les contrôles à réaliser dépendent de leur provenance (4). Il existe 3 catégories de MPUP différentes :

1) Pour les MPUP disposant d'un système d'inviolabilité sur chaque contenant et d'un certificat d'analyse du lot correspondant, et émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé, ou émanant, d'un établissement ayant des activités de fabrication ou de distribution de MPUP fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et autorisé ou déclaré soit à l'ANSM soit auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ; et détenteur pour les substances actives d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'ANSM ou par l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne, la vérification consiste en :

-un contrôle de la concordance commande/produit reçu,

-la présence d'un système d'inviolabilité,

-la conformité du certificat d'analyse,

-l'adéquation de la dénomination, du numéro de lot, de la date de péremption entre le certificat d'analyse et le conditionnement,

-la présence d'une date de péremption sur le conditionnement,

-la cohérence de version du référentiel inscrit sur le certificat d'analyses et celle en vigueur au moment de l'analyse par le fabricant,

La vérification est tracée et **un échantillonnage n'est pas nécessaire** sur cette catégorie de MPUP.

2) Les MPUP provenant de spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'importation.

Le contrôle de cette catégorie de MPUP n'est **pas nécessaire**, mais le déconditionnement doit faire l'objet d'une **évaluation des conséquences**. L'utilisation de cette MPUP n'exonère pas du contrôle final de la préparation.

Un échantillonnage n'est pas nécessaire sur cette catégorie.

3) Les matières premières émanant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés (non fabricants) ou émanant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement et de réétiquetage), ou émanant d'un importateur de MPUP autorisés ou déclarés à l'ANSM ou bien déclarés ou autorisés auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne ; ou d'autres fournisseurs non déclarés ni autorisés par l'ANSM ou par une autre autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne.

Ces MPUP font l'objet d'un **contrôle complet qui s'appuie sur les exigences de la Pharmacopée** définies dans la monographie « Substances pour usage pharmaceutique » ou sur la monographie de la matière première si elle existe. En l'absence de référentiel, des contrôles physico-chimiques et toxicologiques sont mis en œuvre afin de prouver que la qualité de la MPUP est adaptée à son usage. **L'échantillonnage est obligatoire** sur cette catégorie.

1.2.2 Gaz médicaux en réseau

Les gaz à usage médicaux sont des produits de santé, parmi lesquels on distingue 3 catégories en fonction de leur statut (10) :

-Les **gaz médicaux**, considérés comme des médicaments, ils reçoivent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Leur qualité s'appuie sur les spécifications et les méthodes de la PE. Ils peuvent également faire l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation. Seuls cinq gaz bénéficient d'une AMM : l'Oxygène, le Monoxyde d'azote, le Xénon, le Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'azote et le Protoxyde d'azote.

-Les **gaz dispositifs médicaux**, qui ont le marquage Conformité Européenne (CE), par exemple le CO₂ utilisé pour la coéloscopie ou l'azote pour la conservation cellulaire.

-Les **gaz sans statut**, qui sont des gaz à usage médical, comme l'air médical par exemple. Ils peuvent satisfaire aux exigences de la PE ou non.

Il faut distinguer les gaz à usage médicaux (qui sont en contact avec le malade) des gaz à usage technique qui sont principalement le dioxyde de carbone, l'argon, l'azote liquide, l'acétylène, l'hydrogène et le propane. Ils ne sont pas sous responsabilité pharmaceutique.

Les gaz à usage médicaux peuvent être utilisés en bouteille ou en réseau.

Pour alimenter les différents services d'un établissement de santé, des réseaux de fluides médicaux sont mis en place permettant la délivrance de gaz à usage médical en prise murale (oxygène médicinal, protoxyde d'azote médicinal, air médical et vide principalement).

Les gaz en réseau doivent être contrôlés par un pharmacien **en cas de nouvelle installation ou à chaque modification du réseau de distribution** des gaz à usage médicaux. Le pharmacien est responsable de la qualité du médicament et de la continuité de fourniture, l'objectif étant de retrouver le bon gaz, à la bonne prise, à la bonne pression (11).

La réception d'une installation de gaz médicaux se déroule en plusieurs étapes :

-Vérification de l'absence de gaz quand les vannes sont fermées : les régulateurs sont fermés, l'ensemble du réseau secondaire est purgé sur tous les gaz. Chaque prise est vérifiée et l'absence de gaz doit être observée sur chaque prise.

-Vérification de la non interversion et identification des gaz : Soit A, B... les vannes d'une centrale de distribution de gaz médicaux et respectivement a, b... les prises de gaz médicaux dans les salles. La vanne A est ouverte et B fermée, la prise a est ouverte, le gaz doit arriver à la prise et son identification doit correspondre au gaz A. La prise a est fermée et la prise b ouverte : aucun gaz ne doit passer. Puis l'opération est répétée pour le gaz B. Des manipulations en plus sont nécessaires en cas d'arrivée de plus de deux gaz et la vérification se fait sur l'ensemble des prises recevant le gaz A. L'étiquetage des prises est également vérifié.

-Relevé des pressions : D'après la norme NF EN ISO 7396-1, la pression des gaz médicaux doit se situer entre +4 et +5 bars selon la cascade suivante : Pression O₂ > Pression Air > Pression N₂O et avec un différentiel de 0.3 bar entre chaque gaz (12). Cependant selon la norme 90-155 il est recommandé d'inverser la cascade de pression entre Air et Oxygène dans les unités de Néonatalogie pour éviter le risque d'inhalation d'Oxygène pur.

Pour le vide, la dépression doit être de -60kPa (13).

Pour les établissements de santé, la circulaire DGS/3A/667 bis du 10 octobre 1985 crée la **Commission Locale de Surveillance de la Distribution des Gaz Médicaux (CLSDGM)**, qui est composée du chef d'établissement qui fait assurer le secrétariat, du responsable technique chargé des fluides médicaux, du pharmacien responsable, du médecin anesthésiste responsable et des médecins responsables des unités concernées (14).

-Signature du procès-verbal de réception : Après la vérification de tous les points précédents, un procès-verbal est réalisé qui doit être signé par tous les membres de la CLSDGM. Il est obligatoire car il est demandé par les tutelles pour délivrer les autorisations d'activités.

Les contrôles demandés par la PE sont décrits dans le tableau 1 (15–17).

Tableau 1 : Contrôle des gaz médicaux selon la Pharmacopée Européenne

Gaz	Identification (PE)	Dosage (PE)
Oxygène	Teneur en oxygène	Teneur en oxygène
Air médicinal	Satisfait aux limites du dosage	Teneur en oxygène
Protoxyde d'azote	Satisfait aux limites du dosage	Spectrophotomètre Infrarouge

1.2.3 Eau pour hémodialyse

L'eau est la substance la plus répandue et la matière première dans la fabrication et la formulation de nombreux produits pharmaceutiques. Elle a des propriétés chimiques lui permettant de dissoudre, absorber ou suspendre de nombreux composés, y compris des contaminants pouvant entraîner des risques pour la santé. La maîtrise de la qualité microbiologique de l'eau pour usage pharmaceutique est primordiale et des qualités d'eau différentes sont nécessaires selon l'utilisation.

Les différents types d'eau pour usage pharmaceutique sont :

- L'eau purifiée**, utilisée pour la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes
- L'eau hautement purifiée**, destinée à la préparation de médicaments lorsqu'une eau de qualité biologique élevée est nécessaire
- L'eau pour préparations injectables (EPPI)**, destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale soit à la dissolution ou la dilution de substances de préparations pour administration parentérale.

L'eau pour hémodialyse doit répondre aux normes de conformité physicochimiques et bactériologiques, définies par la Pharmacopée Européenne. Cette eau, en tant que médicament est sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue à partir **d'eau potable par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ou par tout procédé approprié** (18). Les patients traités par hémodialyse le sont le plus

souvent sur des séances pluri-hebdomadaires et sur de longues périodes, la qualité de cette eau est primordiale notamment sur les taux de chlore et d'aluminium afin d'éviter une intoxication sur le long terme. Les objectifs d'un réseau de distribution d'eau pour hémodialyses sont d'éliminer les germes et d'inhiber la croissance bactérienne, d'éliminer les micro-contaminants et d'obtenir une eau de qualité physico-chimique reproductible.

Les référentiels de contrôle des eaux pour hémodialyse sont la Pharmacopée Européenne et la circulaire n°2000-29 (19) qui précisent les contrôles à effectuer ainsi que leurs fréquences en fonction du nombre de dialyses réalisées par an dans le centre. Ces contrôles sont décrits dans le tableau 2. Cependant, les contrôles et normes mentionnés par la Pharmacopée Européenne sont donnés à titre informatif.

Tableau 2 : Contrôle des eaux pour hémodialyse selon la Pharmacopée Européenne

et la circulaire n°2000-29

Critères	Fréquence (Circulaire n°2000-29) (> 10 000 séances de dialyses/an)	Méthodes de contrôles (PE)
pH	Trimestrielle	pH approximatif des solutions
Substances oxydables	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Chlore total disponible	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Chlorures	Trimestrielle	Limpidité et degré d'opalescence des liquides
Fluorures	Trimestrielle	Détermination potentiométrique de la concentration ionique à l'aide d'électrodes à membrane sélective
Nitrates	Mensuelle	Degré de coloration des liquides
Sulfates	Trimestrielle	Limpidité et degré d'opalescence des liquides
Aluminium	Mensuelle	Fluorimétrie
Ammonium	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Calcium	Mensuelle	Spectrométrie d'absorption atomique
Magnésium	Trimestrielle	Spectrométrie d'absorption atomique
Mercure	Trimestrielle	Spectrométrie d'absorption atomique
Potassium	Trimestrielle	Spectrométrie d'émission atomique
Sodium	Trimestrielle	Spectrométrie d'émission atomique
Zinc	Trimestrielle	Spectrométrie d'absorption atomique
Métaux lourds	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Conductivité	Mensuelle	Conductimétrie
Matières organiques	Mensuelle	Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique
Endotoxines bactériennes	Mensuelle	Essai des endotoxines bactériennes
Contamination microbienne	Mensuelle	Contrôle microbiologique des produits non stériles : essai de dénombrement microbien

1.2.4 Préparations non stériles

1.2.4.1 Gélules

Les gélules sont des préparations unidoses solides composées d'une enveloppe dure dont la composition peut varier et qui contient une préparation solide, semi-solide ou liquide. Elle peut être constituée d'une ou plusieurs substances actives additionnées d'excipients (diluants lubrifiants, désagrégants), qui ne provoquent pas de détérioration de l'enveloppe, mais celle-ci est altérée par les sucs digestifs permettant la libération du contenu (20). Ce sont en général les préparations non stériles préparées en plus grand nombre à l'hôpital.

La PE demande un **contrôle d'uniformité de masse** sur chaque lot de gélules fabriquées. Ce contrôle consiste à s'assurer que la masse de poudre dans chaque gélule est uniforme. Vingt unités sont prélevées, la gélule pleine est pesée, puis elle est pesée vide, la masse de poudre est ainsi déduite. Si la masse moyenne de la gélule est inférieure à 300 mg, l'écart limite acceptable par rapport à la masse moyenne est de 10%. Si la masse moyenne est supérieure à 300 mg, l'écart limite acceptable est de 7,5% (21).

La teneur des préparations doit également être vérifiée. Le dosage en principe actif se fait selon une méthode analytique appropriée. **L'uniformité de teneur** des préparations unidoses est basée sur la détermination de la teneur individuelle en substances actives des unités composant l'échantillon. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus s'écarte de 15% de la teneur moyenne (mais pas au-delà de 25%). La préparation ne satisfait pas à l'essai si au moins 3 unités sont au-delà de 15% de la teneur moyenne ou si une unité est au-delà de 25% de la teneur moyenne (22).

1.2.4.2 Préparations liquides pour usage oral

Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des **solutions, émulsions ou suspensions contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié**. Elles sont particulièrement indiquées en pédiatrie, la capacité de déglutition n'étant mature qu'à partir de 6 ans, les gélules ou comprimés sont contre-indiqués à l'administration chez les jeunes enfants.

Elles peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens, des antioxydants et d'autres excipients tels que des agents de dispersion, de suspension, des épaississants, émulsionnants, tampons, solubilisant, stabilisants, aromatisants, édulcorants et colorants autorisés par l'ANSM. Les excipients sont choisis en fonction de la substance active et de façon à obtenir des caractéristiques organoleptiques appropriées (23).

En PUI, la majorité des préparations liquides pour usage oral sont réalisées sous forme de suspensions. Des véhicules commerciaux sont largement utilisés permettant d'incorporer la plupart des principes actifs dans un véhicule de suspension stable et aromatisé : ce sont l'INORPHA®, le SYRSPEND® et la gamme ORA®. Leurs compositions sont décrites dans le tableau 3. Certains excipients peuvent impacter la prise en charge du patient, notamment en pédiatrie et sont à prendre en compte par le médecin prescripteur et le pharmacien (24). Tous ces véhicules contiennent au moins **un excipient à effet notoire**, et jusqu'à 4 pour l'ORA-SWEET® et l'ORA-BLEND®. Les conservateurs sont des molécules avec une activité biologique, ils peuvent donc conduire potentiellement à des problèmes de sécurité ou de toxicité.

La glycérine est utilisée comme agent de texture, anti cristallisation et aromatisant. A forte dose (> 10g), elle peut causer des maux de tête et des troubles gastro-intestinaux à type de diarrhées (25).

Le benzoate de sodium est un conservateur dont il est recommandé d'éviter l'exposition à des doses supérieures à 99 mg/kg/jour en néonatalogie car il est responsable de complications respiratoires sévères. La *Food and Drug Administration* (FDA) recommande même son exclusion chez les nouveau-nés. En effet, cette population transforme peu l'acide benzoïque en acide hippurique qui est la voie d'élimination, entraînant donc son accumulation et sa toxicité (24–27).

Le sucrose est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, en cas de malabsorption du glucose ou du galactose et en cas de déficit en sucrase. Il expose à un risque de carie et est déconseillé chez les diabétiques. Une dose supérieure à 5 g doit être prise en compte chez ces patients (25).

Le sorbitol est une source de fructose, il est donc déconseillé chez les intolérants au fructose, et à des doses supérieures à 140 mg/kg/jour il peut entraîner des effets gastro-intestinaux à type de diarrhées osmotiques. Il n'est pas déconseillé chez les diabétiques et n'est pas cariogène car il a une valeur calorique moindre que le sucrose (25,26).

Le méthylparabène est classé excipient à effet notoire car il présente un risque d'allergies. La famille des parabènes est également suspectée d'être des perturbateurs endocriniens, même si aujourd'hui il n'y a pas de quantification ni de caractérisation de ce risque (28). Selon la liste des médicaments inappropriés chez l'enfant il est à utiliser avec précaution chez les nouveau-nés de moins de deux mois car il se lie à l'albumine, et peut déplacer la bilirubine, augmentant le risque d'ictère néonatal. En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Organisation des Nations Unies pour l'Agriculture et la Nourriture a publié une recommandation de 10 mg maximum de parabène/kg/jour. Ils sont tolérés à 0,4% maximum d'une préparation, et à 0,8% en association avec un autre parabène (25,29,30).

Les excipients qui ne sont pas à effet notoire peuvent cependant présenter des risques pour certains patients, notamment par l'apport en électrolytes.

Le carraghénane a été considéré dangereux chez les nourrissons, mais en 2015 le JECFA (*Joint food and agriculture organization / world health organization Expert Committee on Food Additives*) un comité d'experts des additifs alimentaires a conclu sur la sécurité du carraghénane chez les nourrissons pour des concentrations allant jusqu'à 1 g/L (31). A forte dose, la cellulose microcristalline peut induire des troubles digestifs mais elle n'est pas absorbée par les intestins. La gomme xanthane est réglementée par la directive 95/2/CE, qui impose une concentration maximale de 1,2 g/L dans les préparations pour enfants en bas âge à des fins médicales (25).

Ces préparations peuvent faire l'objet d'un **contrôle de teneur**. Toutefois, leur composition complexe ainsi que leur viscosité peuvent poser des problèmes analytiques.

Tableau 3 : Composition des différents véhicules commerciaux pour suspensions buvables

INORPHA®	SYRSPEND® Neutre	SYRSPEND® Cerise	ORA-PLUS®	ORA-SWEET®	ORA-BLEND®
Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée
Glycérine* 5	Amidon alimentaire modifié ¹	Amidon alimentaire modifié ¹	Cellulose microcristalline ¹	Sucrose* 5	Sucrose* 5
Hydroxyéthyl Cellulose ¹	Citrate de sodium ^{2;6}	Citrate de sodium ^{2;6}	Carboxyméthyl- cellulose sodique ¹	Glycérine* 5	Glycérine* 5
Monohydrate d'acide citrique ²	Acide citrique ²	Acide citrique ²	Gomme xanthane ¹	Sorbitol* 5	Sorbitol* 5
Dihydrate de citrate de sodium ^{2;6}	Acide malique ²	Acide malique ²	Carraghénane ¹	Arôme ⁵	Arôme ⁵
Arôme caramel ⁵	Benzoate de sodium* 3;6	Benzoate de sodium* 3;6	Sulfate de calcium ^{2;6}	Acide citrique ²	Cellulose microcristalline ¹
Sucralose ⁵	Sucralose ⁵	Sucralose ⁵	Phosphate trisodique ²	Phosphate de sodium ^{2;6}	Carboxyméthyl- cellulose sodique ^{1;6}
Sorbate de potassium ^{3;6}	Siméthicone ⁴	Siméthicone ⁴	Acide citrique ²	Méthylparabène* ³	Gomme xanthane ¹
		Arôme Cerise	Phosphate de sodium ^{2;6}	Sorbate de potassium ^{3;6}	Carraghénane ¹
			Diméthicone ⁴		Sulfate de calcium ^{2;6}
			Méthylparabène* ³		Phosphate trisodique ^{2;6}
			Sorbate de potassium ^{3;6}		Acide citrique ²
					Phosphate de sodium ^{2;6}
					Diméthicone ⁴
					Méthylparabène* ³
					Sorbate de potassium ^{3;6}

1 : Agent épaississant

2 : Tampon, acidifiant

3 : Conservateur

4 : Agent anti-mousse

5 : Agent aromatisant

6 : Excipient apportant des électrolytes

* : Excipient à effet notoire

1.2.4.3 Préparations semi-solides pour application cutanée

Les préparations semi-solides pour application cutanée sont formulées en vue d'une libération locale ou transdermique de substances actives, ou pour leurs actions émoullientes ou protectrices. Plusieurs catégories sont distinguées : **les pommades, les crèmes, les gels, les pâtes, les cataplasmes, les emplâtres médicamenteux et les dispositifs cutanés** (32).

Pour les crèmes et pommades, un test d'homogénéité est réalisé avant la mise en récipient permettant de vérifier la bonne dissolution de la poudre et d'éviter les agrégats.

Les excipients contenus dans ses préparations ainsi que leur viscosité peut rendre difficile leur contrôle analytique.

1.2.5 Préparations stériles

1.2.5.1 Préparations ophtalmiques

Les préparations ophtalmiques sont des **préparations liquides, semi-solides ou solides stériles** destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives ou à être introduites dans le sac conjonctival (33).

En pratique, les préparations ophtalmiques majoritairement fabriquées dans les PUI sont les collyres. C'est également la forme galénique la plus utilisée en ophtalmologie.

Les collyres sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant une ou plusieurs substances actives et destinées à l'instillation oculaire. Ils doivent être **stériles, limpides, neutres et de même pression osmotique que les larmes**. S'il s'agit d'une suspension, la PE ajoute un contrôle de la taille des particules.

Afin d'obtenir ces propriétés, plusieurs éléments sont nécessaires. Les collyres doivent être préparés dans des conditions aseptiques ou faire l'objet d'une stérilisation terminale.

Le pH lacrymal est compris entre **7,4 et 7,7**, mais les larmes ayant un pouvoir tampon il est possible de s'écarter de cette zone de pH au maximum entre 4 et 10, en sachant que l'œil supporte mieux une acidité qu'une basicité. Cependant lorsque le pH est éloigné de la neutralité le patient peut ressentir une douleur lors de l'administration.

De même pour l'osmolalité, en cas de pression osmotique très éloigné de celles des larmes, un inconfort et une irritation peuvent survenir. L'œil accepte des osmolalités entre **230 et 450 mosm/kg**, et supporte mieux une hypertonicité qu'une hypotonicité (34).

1.2.5.2 Poches de nutrition parentérale

La nutrition parentérale consiste en **l'administration de nutriments, par voie veineuse**. Elle est indiquée lorsque les apports oraux et/ou entéraux ne sont pas suffisants (35).

La nutrition parentérale est indiquée quand un patient ne peut plus s'alimenter suffisamment pour couvrir ses besoins et après échec ou insuffisance des méthodes de nutrition orale. Chez l'adulte et l'enfant, elle est indiquée dans toutes les pathologies à risque de dénutrition, lorsque la voie entérale n'est plus suffisante. Les plus courantes étant les pathologies digestives cancéreuses ou non (insuffisance intestinale chronique, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin...), les situations d'hypermétabolisme (cancers), les agressions sévères (patients de réanimation, grands brûlés, chirurgie...) (36). Pour les nouveau-nés, elle est indiquée dans les cas de prématurité (37).

Il existe trois types de poches de nutrition parentérale qui sont à la disposition des prescripteurs :

- Les poches soumises à une AMM qui sont des spécialités pharmaceutiques industrielles. Elles existent pour la néonatalogie, la pédiatrie et les patients adultes. Il est parfois nécessaire de faire des ajouts pour répondre aux besoins du patient car leur composition est fixe.

- Les poches standardisées préparées dans les PUI, dont la composition varie d'un établissement à l'autre. Elles ont pour but de répondre aux besoins d'un grand nombre

de patients lorsque les poches industrielles ne peuvent être utilisées ou qu'une formule individualisée n'est pas nécessaire.

-Les poches de nutrition individualisées préparées au sein des PUI, dites « à la carte » : elles sont prescrites pour un patient identifié afin de répondre à ses besoins nutritionnels spécifiques.

En nutrition parentérale, il est indispensable d'apporter tous les éléments nutritifs utilisés par l'organisme pour ses différents métabolismes. Une poche classique de nutrition parentérale est composée de **glucose, d'acides aminés, de lipides, d'électrolytes (Sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), magnésium (Mg), phosphore), d'oligo-éléments et de vitamines.**

Les préparations destinées à être injectées par voie veineuse à un patient doivent être **stériles, limpides et apyrogènes.** Les préparations de nutrition parentérale doivent répondre à ces critères (38).

Les poches sont dites binaires si elles ne contiennent pas de lipides et ternaires si elles en contiennent.

Pour pouvoir être injectées, les poches de nutrition parentérale doivent respecter des **critères physico-chimiques compatibles avec l'administration intraveineuse.** Le pH doit être proche des normes physiologiques malgré la concentration souvent élevée en glucose qui augmente l'acidité. En moyenne le pH des solutions de nutrition parentérale est autour de 5 à 6. De même l'osmolarité est souvent supérieure au plasma (290 mosm/L), notamment à cause du glucose et des électrolytes. Il est recommandé qu'à partir de 900 mosm/L, l'administration se fasse sur une voie centrale afin d'éviter les extravasations (39).

Il n'existe pas de référentiels opposables sur le contrôle des poches de nutrition dans les Pharmacopées. Cependant, des recommandations ont été émises par les pharmaciens de la Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) sur leur préparation et leur contrôle (40).

Ces recommandations mentionnent que les analyses nécessaires et appropriées doivent être réalisées et que les produits ne sont libérés que si leur qualité est jugée

satisfaisante. Les préparations doivent être soumises à un contrôle physico-chimique adapté, avec un contrôle de la masse et chaque fois que possible un contrôle de teneur des composants représentatifs.

Les contrôles recommandés sont : **la stérilité, le poids, le pH, l'osmolarité, la concentration en glucose, et en électrolytes majeurs (Na, K, Ca)** (40).

1.2.5.3 Cytotoxiques injectables

Les cytotoxiques injectables font partie des traitements anti-cancéreux au même titre que la chirurgie ou la radiothérapie.

Dans les établissements de santé, la préparation des chimiothérapies doit être centralisée et placée sous la responsabilité d'un pharmacien (41,42). Ceci permettant de garantir la stérilité des préparations, la sécurité du personnel et la réduction des coûts.

La majorité des chimiothérapies injectables sont préparées extemporanément et adaptées à chaque patient en fonction de son poids ou de sa surface corporelle, elles sont donc considérées comme des préparations magistrales. Il n'existe pas de recommandations opposables sur leur contrôle, mais la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) recommande au minimum un contrôle visuel.

Le contrôle des poches de chimiothérapie comporte classiquement : **l'identification de la molécule, du solvant de la molécule (et celui utilisé pour la reconstitution de la poudre le cas échéant), le dosage, la vérification des numéros de lot et dates de péremption des solvants et cytotoxiques, le type de poche ou de perfuseur, la purge de la tubulure et l'étiquetage au nom du patient.**

Le contrôle analytique des chimiothérapies pose des problèmes organisationnels notamment pour les patients en hôpitaux de jour : le temps d'analyse doit être adéquat afin de permettre une mise à disposition rapide. De plus, si la méthode requiert un prélèvement, cela peut être un problème pour les préparations de faible volume tel que les intrathécales ou les préparations pédiatriques. Il faut également que la technique analytique puisse être applicable à toutes les molécules utilisées en cancérologie malgré leurs diversités chimiques.

1.3 Techniques analytiques utilisées en PUI :

1.3.1 Techniques spectrométriques

1.3.1.1 Spectrophotométrie d'absorption UV-visible

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative et qualitative qui s'appuie sur la **propriété des molécules d'absorber la lumière à certaines longueurs d'onde**. Elle est utilisée dans les spectres de l'UltraViolet (UV) (180 à 400 nm), du visible (400 à 800 nm) et de l'InfraRouge (IR) (800 à 1400 nm).

L'absorption de la lumière résulte de l'interaction des photons de la source de lumière avec les ions et molécules de l'échantillon.

Le dosage par spectrophotométrie d'absorption se fait selon la loi de Beer-Lambert, qui permet de relier l'absorbance d'une molécule à l'intensité de la lumière transmise par cette équation :

$$A = \log \left(\frac{I_0}{I} \right) = \log \left(\frac{1}{T} \right)$$

Avec :

-A, l'absorbance de l'échantillon

-T = I/I₀, la transmittance

-I₀ l'intensité du rayonnement incident

-I l'intensité du rayonnement transmis

En pratique, pour les analyses quantitatives, on utilise la formule reliant l'absorbance à la concentration :

$$A = \epsilon \times l \times c$$

Avec :

- ϵ est le coefficient d'atténuation molaire propre à chaque entité chimique

-l est la longueur du trajet parcouru par la lumière

-c la concentration de la molécule

La loi de Beer-Lambert indique que l'intensité de la lumière passant à travers un échantillon diminue exponentiellement avec la concentration et la longueur de l'échantillon pour une longueur d'onde précise. Elle n'est utilisable que si la lumière utilisée est monochromatique et les concentrations faibles.

La spectrophotométrie UV-visible est une technique analytique quantitative ou qualitative utilisant la propriété que possèdent les molécules d'absorber la lumière à certaines longueurs d'onde du spectre UV et visible. Cette absorption s'accompagne de modifications énergétiques traduites par le passage d'électrons à un état excité de niveau d'énergie supérieur (43).

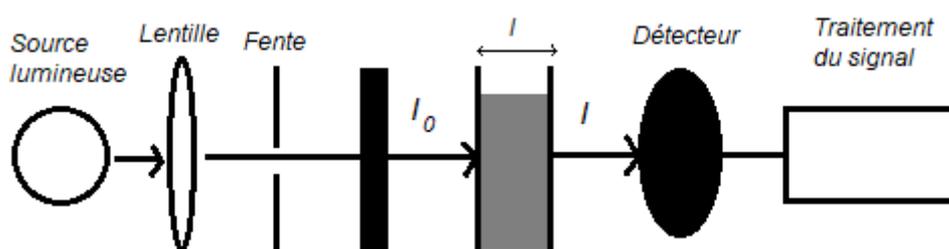


Figure 1 : Schéma d'un spectrophotomètre UV-visible (44)

Le spectrophotomètre est composé d'une source lumineuse, d'un système dispersif monochromateur, d'un détecteur qui convertit en signal électrique l'intensité de la radiation lumineuse comme indiqué sur la figure 1.

C'est une méthode facile à mettre en œuvre, qui est utile pour l'analyse quantitative. Cependant elle est moins intéressante en analyse quantitative que la spectrophotométrie InfraRouge (IR).

Dans les PUI, cette technologie est régulièrement utilisée. La PUI de l'hôpital Henri Mondor utilise la technologie UV-visible de l'appareil Multispec® pour contrôler les anticorps monoclonaux. Le QC Prep® couplant la spectroscopie Raman et un spectromètre d'absorption UV-visible est également utilisé dans les PUI, comme à l'hôpital Armand Trousseau à Paris où 87% des chimiothérapies d'oncohématologie pédiatrique sont contrôlées par cet appareil (45), ou au Centre Hospitalier (CH) de Poitiers qui l'utilise pour le contrôle des préparations magistrales et hospitalières de

collyres ou de gélules (46). A Genève, la PUI des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) a développé l'analyse des chimiothérapies avec le DrugLog® reposant sur la spectrophotométrie UV-visible. Dix molécules ont été validées : 5-fluorouracile, doxorubicine, carboplatine, docétaxel, irinotécan, oxaliplatine, gemcitabine, paclitaxel, épirubicine et étoposide phosphate, mais trois ont été exclues faute d'une absorption avant 225 nm (cisplatine, ifosfamide, cyclophosphamide) (47).

1.3.1.2 Spectrophotométrie d'absorption InfraRouge

La spectrophotométrie IR est une technique analytique reposant sur **l'interaction entre rayonnement IR et matière**. Le rayonnement IR affecte l'énergie vibrationnelle des molécules, qui provoque un mouvement de vibration pour les atomes situés aux extrémités d'une liaison. Si cette liaison est soumise à une source lumineuse monochromatique à la même fréquence, une interaction avec le dipôle électrique de la liaison se crée. Cela entraîne des vibrations intra et intermoléculaires à des fréquences propres, d'où l'obtention d'un spectre d'absorption présentant des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels.

Pour les longueurs d'ondes comprises entre 12500 et 4000 cm^{-1} , on parle de proche IR, entre 4000 et 400 cm^{-1} de moyen IR et entre 400 à 10 cm^{-1} d'IR lointain (48).

Il existe 2 catégories de spectrophotomètre IR : à analyseur spécialisés qui utilisent des filtres ou un monochromateur, et le spectrophotomètre à transformée de Fourier qui permet de collecter les données spectrales sur un large spectre, comparé aux spectromètres à dispersion qui ne mesurent l'intensité que dans une gamme réduite de longueurs d'ondes à un instant donné. Comme indiqué sur la figure 2, un spectrophotomètre IR à transformée de Fourier est composé d'une source de lumière IR qui grâce à un jeu de miroir passe au travers de l'échantillon. La lumière transmise est analysé par un détecteur qui transforme le signal en données.

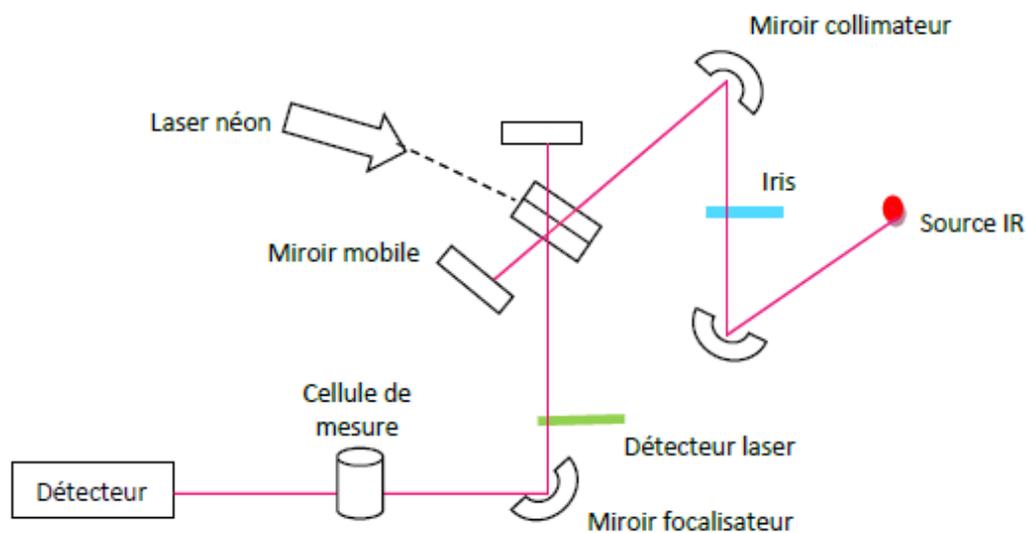


Figure 2 : Montage d'un spectrophotomètre IR à transformée de Fourier (49)

Le Multispec® combine la spectrophotométrie UV-visible ainsi que l'IR à transformée de Fourier. L'hôpital Henri Mondor à Créteil ainsi que le Centre Hospitalier Régional de Metz Thionville utilisent cet appareil pour le contrôle des chimiothérapies. Cependant cette technologie a plusieurs inconvénients. La bibliothèque spectrale fournie par le fabricant est insuffisante car ne prend pas en compte les excipients des différentes solutions. Il est également difficile de séparer les différents anticorps monoclonaux et les molécules d'une même famille (anthracyclines, vinca-alcaloïdes...) car leur structure est proche. De plus le solvant utilisé en IR est important : l'eau absorbe à 1650 cm^{-1} et le glucose donne une réponse intense entre 950 et 1200 cm^{-1} , pouvant masquer le signal de la molécule d'intérêt (50–52).

1.3.1.3 Spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman utilise **la diffusion de la lumière par une substance exposée à un rayonnement lumineux monochromatique** (généralement une source laser). Le rayonnement est en majeure partie diffusé par l'échantillon à la même longueur d'onde que celle de la lumière incidente, selon un processus de diffusion élastique appelé diffusion Rayleigh comme indiqué dans la figure 3. Seule une faible proportion des photons incidents (10^{-6} à 10^{-8}) est diffusée par l'échantillon à des longueurs d'ondes décalées par rapport à la longueur d'onde de la source. Ce phénomène de diffusion est appelé diffusion Raman. L'écart entre la longueur d'onde incidente et celle du rayonnement diffusé, est appelé déplacement Raman et est lié aux vibrations moléculaires au sein de l'échantillon.

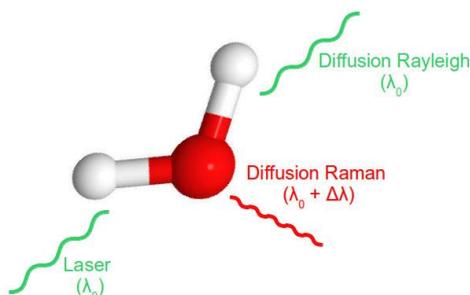


Figure 3 : Principe de la diffusion Raman et Rayleigh (53)

La spectroscopie Raman est complémentaire de la spectroscopie infrarouge. Les deux techniques reposent sur l'étude des vibrations fondamentales au sein d'un matériau. Cependant, elles diffèrent par leur sensibilité à l'égard des divers groupes fonctionnels : la spectroscopie Raman est particulièrement utile pour l'étude des liaisons non polaires, des groupements fonctionnels et vibrations hautement symétriques (par exemple les liaisons Carbone-Carbone simples ou multiples) ; elle est moins sensible pour les liaisons polaires et les vibrations asymétriques. L'eau qui exerce une forte influence sur les spectres infrarouges, ne présente qu'une faible diffusion Raman et cela en fait un solvant bien adapté à cette technique.

C'est une méthode non destructive, rapide, nécessitant une faible quantité d'échantillons, et qui peut être couplée avec d'autres méthodes analytiques.

Cependant, avec la spectroscopie Raman, le produit ou les impuretés qu'il contient peuvent présenter une fluorescence capable de masquer le signal Raman. Les substances chimiques colorées peuvent également se décomposer (54).

En pratique, certaines PUI utilisent la spectroscopie Raman pour contrôler les chimiothérapies comme à l'hôpital Necker ou au centre René Gauducheau à Nantes (51,55,56) . Le QC Prep® couplant la spectroscopie Raman et un spectromètre d'absorption UV-visible est également un équipement utilisé dans les PUI, comme à l'hôpital Armand Trousseau à Paris où les chimiothérapies sont contrôlées par cet appareil (45), ou au Centre Hospitalier (CH) de Poitiers qui l'utilise pour le contrôle des préparations magistrales et hospitalières de collyres ou de gélules (46).

1.3.1.4 Spectrométrie d'absorption atomique

L'absorption atomique est le phénomène observé lorsqu'un **atome à l'état fondamental absorbe un rayonnement électromagnétique à une longueur d'onde spécifique et passe à un état excité** comme illustré sur la figure 4. Les atomes à l'état fondamental absorbent l'énergie à leur fréquence de résonance, et cette absorption se traduit par une atténuation du rayonnement électromagnétique.

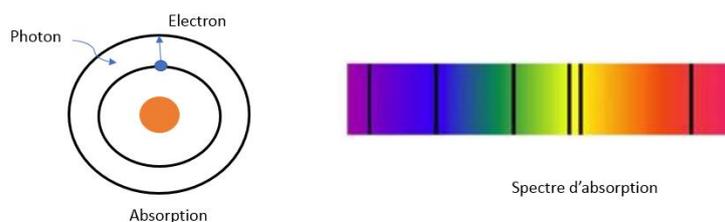


Figure 4 : Phénomènes d'absorption atomique (57)

La spectroscopie d'absorption atomique (SAA) sert à déterminer la concentration des éléments d'un échantillon.

L'atomisation se fait à l'aide d'une flamme alimentée par de l'acétylène ou d'un four à tube de graphite. C'est une méthode mono élémentaire, chaque élément à doser nécessitant une source de lumière caractéristique constituée d'une lampe à cathode creuse. L'appareillage est décrit dans la figure 5.

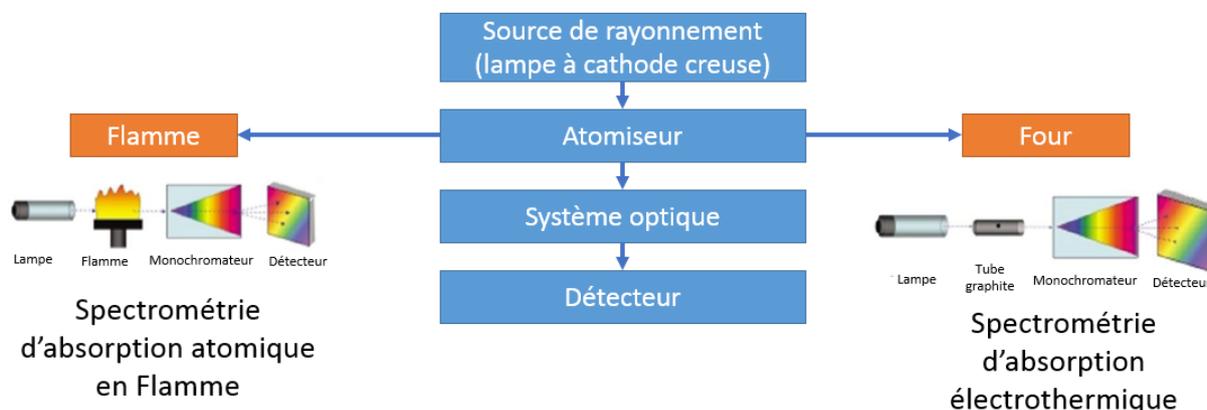


Figure 5 : Appareillage d'un spectromètre d'absorption atomique (57)

C'est une technique très sélective et la limite de détection est très faible. Cependant, les éléments doivent être très peu concentrés pour rester dans le domaine de linéarité de la loi de Beer-Lambert (58). Il n'est pas possible de réaliser des analyses qualitatives avec cette méthode car il faut connaître les éléments présents dans le prélèvement pour adapter la lampe.

Cette technique est peu utilisée en routine dans les PUI. En effet, l'analyse élémentaire est utilisée principalement pour les mélanges de nutrition parentérale et les eaux pour hémodialyse en pharmacie hospitalière. Mais, la forte concentration ainsi que les différents éléments présents dans ces mélanges entraînent un effet matrice rendant le signal difficile à analyser. De plus, ces mélanges peuvent obstruer le système d'injection et en font donc une méthode peu fiable pour cette application (59). C'est une méthode avec des rendus de résultats longs, peu compatible avec une administration dans la journée comme il est souvent nécessaire d'avoir en nutrition parentérale. Elle ne peut contrôler qu'un élément à la fois, en fonction de la lampe à cathode creuse installée.

1.3.1.5 Spectrométrie d'émission atomique

L'émission atomique est le phénomène observé **lorsqu'un rayonnement électromagnétique est émis par des atomes ou des ions excités.**



Figure 6 : Phénomènes d'émission atomique (57)

En spectrométrie d'émission atomique (SEA), l'échantillon est soumis à des températures suffisamment élevées pour entraîner la dissociation en atomes et des taux significatifs d'excitation collisionnelle permettant l'ionisation des atomes de l'échantillon. Une fois les atomes et les ions portés à l'état excité, ils peuvent revenir à des niveaux d'énergie inférieurs par des transitions énergétiques, qui s'accompagnent de l'émission d'un rayonnement électromagnétique comme illustré sur la figure 6 (60).

La SEA est une technique de détermination de la concentration d'un élément dans un échantillon par mesure de l'intensité du rayonnement émis par la vapeur atomique de l'élément générée à partir de l'échantillon :

$$I_e = K \times c$$

Avec :

- I_e : Intensité du rayonnement émis
- c : Concentration de l'élément
- k : Coefficient propre à chaque élément pour la longueur d'onde choisie.

L'intensité du rayonnement émis est proportionnelle à la concentration de l'analyte considéré.

La mesure est effectuée à la longueur d'onde correspondant à cette raie.

En SEA, il existe deux types d'atomiseurs : la flamme (Photométrie d'émission de flamme) et la torche à plasma (Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif). L'atomiseur joue le rôle de production de vapeurs atomiques et d'excitation des atomes. L'appareillage est décrit dans la figure 7.

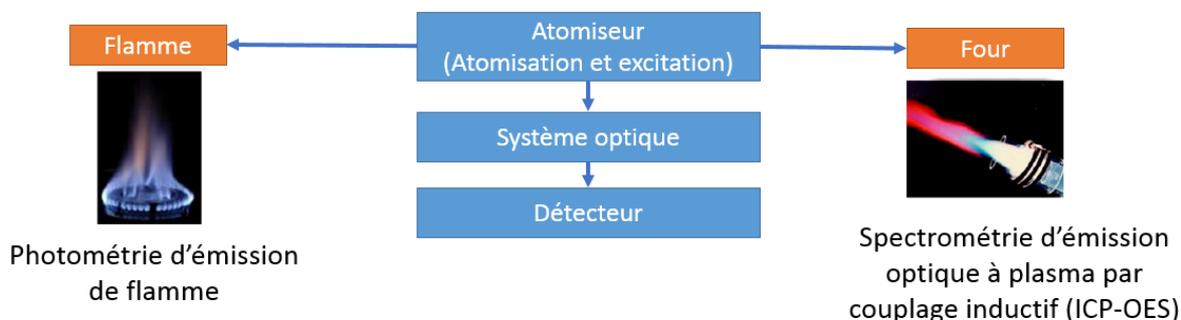


Figure 7 : Appareillage d'un spectromètre d'émission atomique (57)

La SEA permet une analyse élémentaire qualitative de composition, permettant d'identifier les éléments d'un échantillon de composition inconnue contrairement à **la SAA où l'on ne peut doser que l'élément pour lequel la lampe adéquate a été préparée**. Cette technique nécessite une arrivée de gaz.

A Nantes et Toulouse, un spectromètre à émission optique couplé à un plasma induit est utilisé pour le contrôle analytique des poches de nutrition parentérale fabriquées par la PUI. Au CH de Valenciennes, un spectromètre d'émission atomique par plasma micro-ondes est utilisé quotidiennement pour doser le Na, K, Ca, Mg des poches de nutrition parentérale pédiatrique et une mise en place des contrôles d'éléments des eaux pour hémodialyse était envisagée (61–63).

1.3.2 Techniques séparatives

Les techniques séparatives ont pour objectif de séparer différentes substances présentes dans un liquide. Ce sont notamment des **techniques de choix pour réaliser des études de stabilité** car elles permettent de différencier les différents constituants d'un mélange (séparer les principes actifs des produits de dégradation et des excipients) (64).

1.3.2.1 Techniques chromatographiques

La chromatographie est une méthode qui sert à séparer les différentes substances présentes dans un mélange. **La séparation des composés repose sur les différences de distribution des solutés entre deux phases non-miscibles : une phase stationnaire en l'image d'un support solide et une phase mobile constituée principalement d'eau et/ou de solvants organiques.** La phase mobile va retenir plus ou moins la phase stationnaire selon leurs affinités (64).

La chromatographie peut s'effectuer sur une couche mince, en phase gazeuse, en phase liquide, en phase liquide à haute performance.

La chromatographie permet de séparer les composants et doit être couplée à une méthode de détection pour pouvoir quantifier ou qualifier les composants séparés. La figure 8 représente, de façon schématique une instrumentation de chromatographie liquide. L'échantillon est injecté puis entraîné par la phase mobile dans la colonne pour arriver au détecteur qui convertit le signal.

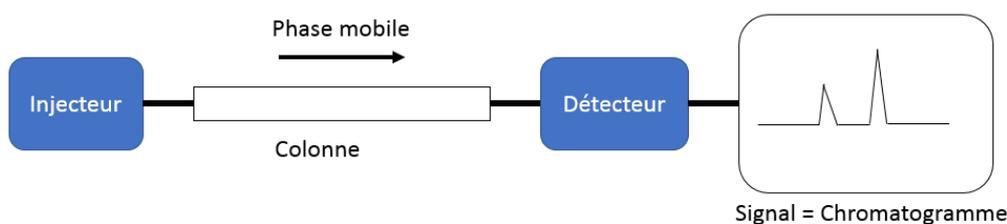


Figure 8 : Schéma d'une instrumentation de chromatographie liquide

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique décrite dans la PE pour permettre l'identification des molécules, elle est illustrée sur la figure 9. La phase stationnaire est répartie en une couche mince et uniforme sur un support, et des solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation s'effectue par migration des solutions dans un solvant approprié (phase mobile) à travers la couche mince (65).

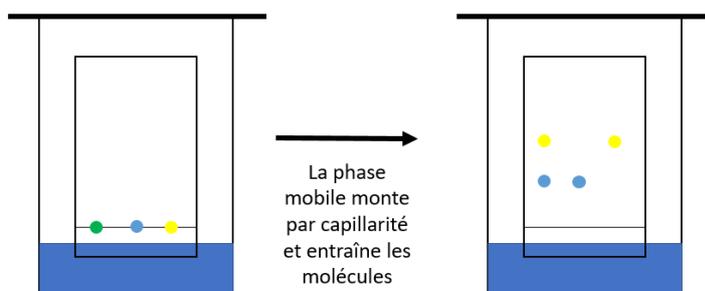


Figure 9 : Principe de la chromatographie en couche mince

Parmi les différents types de chromatographie, la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique est la chromatographie liquide.

En effet, le grand choix de phases stationnaires commercialisées et la variété de phases mobiles possibles permettent d'analyser une gamme très variée de composés (64).

Différents modes de chromatographie en phase liquide existent, en fonction de la polarité de la phase stationnaire on distingue la chromatographie liquide de phase inverse (phase stationnaire apolaire) et la chromatographie sur phase normale (phase stationnaire polaire). Les différences de polarité sont schématisées sur la figure 10.

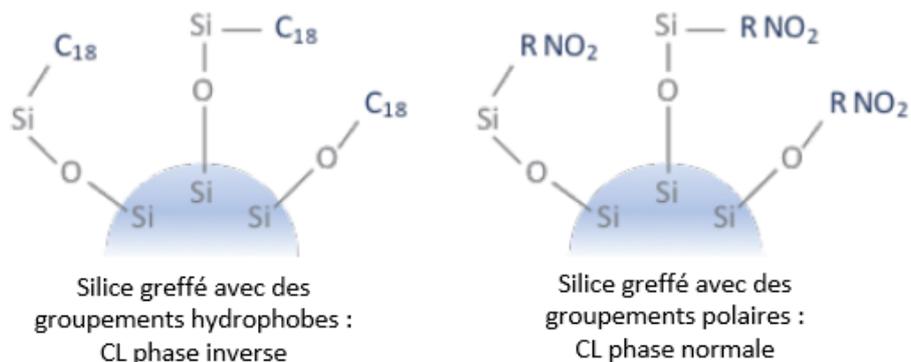


Figure 10 : Schéma de chromatographie phase inverse et phase normale (64)

Le mode inverse est le plus courant en chromatographie liquide. Il est particulièrement adapté pour les molécules médicamenteuses possédant majoritairement un caractère hydrophobe.

La PE ne parle que de chromatographie liquide dans ses monographies, cependant on distingue la CLHP et la Chromatographie Liquide à Ultra haute Performance (CLUP).

Pour la CLHP, l'échantillon est poussé par la phase mobile dans une colonne remplie de phase stationnaire de granulométrie fine avec un débit élevé. C'est une méthode robuste, bien connue avec une sensibilité et une spécificité ajustable. Sa principale limite est le manque d'efficacité par rapport à la chromatographie en phase gazeuse ou à l'électrophorèse capillaire. Ainsi, la CLUP améliore la CLHP pour la résolution, la vitesse d'analyse et la sensibilité.

Selon l'équation de Van Deemter, l'efficacité augmente plus les particules sont petites, mais cela implique une augmentation de la perte de charge selon la loi de Darcy. La CLUP propose des colonnes courtes avec une granulométrie inférieure à 2 µm et supportant des pressions jusqu'à 1000 bars, alors qu'en CLHP l'ordre de grandeur des pressions est de 170 à 400 bars (64). Des analyses très rapides sont possibles et permettant d'obtenir une bonne efficacité.

Une enquête sur 18 PUI montre que 44% contrôlent leurs préparations hospitalières et magistrales avec une Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) (66). A la PUI de l'hôpital Armand Trousseau, les préparations hospitalières de gélules sont contrôlées par CLHP (amiodarone, captopril, hydrocortisone, morphine, nicardipine) (67). A Bordeaux, la PUI utilise une CLHP avec une détection à barrette de diodes et un système d'injection en flux continu pour contrôler les chimiothérapies. En moyenne, leurs chimiothérapies mettent 3 à 4 min à être contrôlés en routine, il est cependant décrit des problèmes de différenciation entre anthracyclines (doxorubicine et daunorubicine) (68).

1.3.2.2 Electrophorèse capillaire

L'électrophorèse est une méthode d'analyse physique reposant sur **la migration sous l'effet d'un champ électrique continu, de substances chargées dissoutes dans une solution d'électrolytes** (69).

La migration de ces substances à l'intérieur d'un capillaire est régie par deux phénomènes : la mobilité électroosmotique et la mobilité électrophorétique.

La mobilité électroosmotique vient des groupements silanol déprotonés qui forment une couche électronique négative à la surface du capillaire. Les cations présents dans la solution d'électrolytes se placent pour former une double couche électronique. Ces cations se mettent en mouvement dès qu'un champ électrique est appliqué entraînant les autres molécules. L'écoulement qui en résulte est dirigé de l'anode vers la cathode.

La mobilité électrophorétique est propre à chaque molécule et est proportionnelle à la charge ionique. Elle dépend du pH du tampon, de la taille et la charge de la molécule, de la force ionique et de la température. Un composé chargé négativement ira vers l'anode alors qu'un composé chargé positivement ira vers la cathode, les composés neutres ne sont affectés que par la mobilité électroosmotique (70). La figure 11 illustre ce principe.

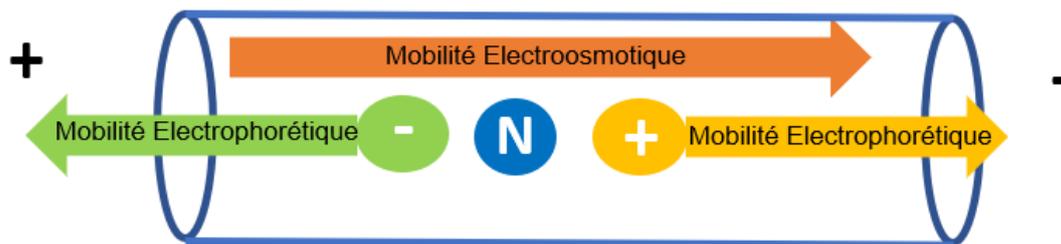


Figure 11 : Principe de l'électrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire utilise des capillaires de silice de diamètres très fins (environ 100 μm). Chaque extrémité du capillaire est plongée dans des solutions riches en électrolytes, où sont également immergées des électrodes reliées à un générateur comme indiqué sur la figure 12 (64).

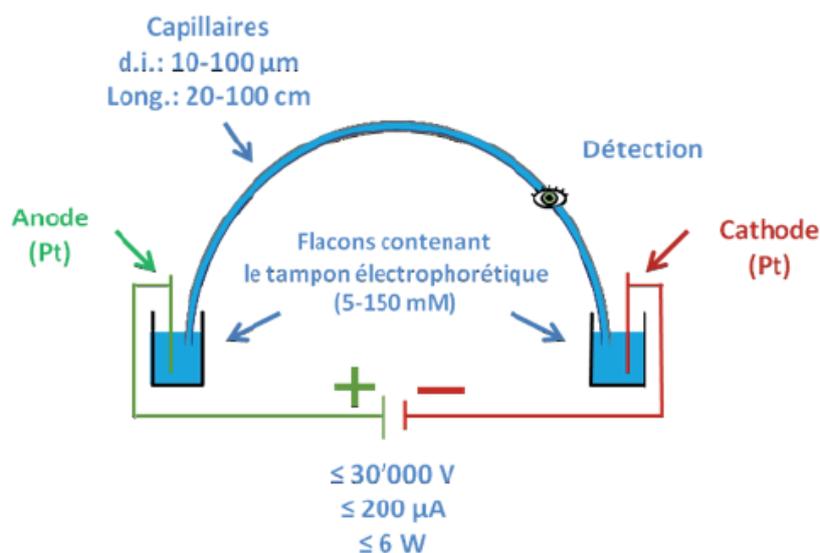


Figure 12 : Schéma d'une instrumentation d'électrophorèse capillaire (64)

Cette technique est très sélective, nécessite un volume faible du prélèvement et utilise peu de consommables. Mais elle nécessite également un détecteur qui permet l'analyse des composés séparés. Les applications sont multiples : elle peut être utilisée pour doser les cations et anions inorganiques dans l'eau ainsi que pour le dosage de médicaments.

Aux HUG ainsi qu'au CHU de Rennes, l'électrophorèse capillaire est utilisée pour le dosage du Na, K, Ca, Mg dans les poches de nutrition parentérale. La méthode est efficace, pour une durée d'analyse d'environ 4 min par poche, sans compter les étapes pré analytiques et de rinçage de capillaire (71,72). A Genève, elle est également développée pour le contrôle des chimiothérapies en routine. L'électrophorèse est selon eux un outil bien adapté aux contrôles des chimiothérapies notamment en raison du faible volume injecté et du faible risque d'exposition (73).

1.3.3 Autres contrôles

1.3.3.1 Osmolalité

L'osmolalité est la mesure du **nombre total d'entités chimiques par kilogramme de solvant (mOsm/kg)**. C'est une indication de la **pression osmotique de la solution** (74). Elle dépend de la concentration molale ou des solutés présents, de leur dissociation et du comportement de la solution.

L'osmolalité ε_m d'une solution contenant i solutés est donnée par l'expression :

$$\varepsilon_m = \sum (v_i \times m_i \times \Phi_{m,i})$$

Avec :

- ε_m , l'osmolalité en osml/kg

- v_i , le nombre d'entités formés par la dissociation d'une molécule du $i^{\text{ème}}$ soluté

- m_i , la molalité du $i^{\text{ème}}$ soluté dans la solution, en moles par kilogrammes de solvant

- $\Phi_{m,i}$, le coefficient osmotique molal

Lorsqu'un soluté est dissout dans un solvant, les propriétés de la solution changent : le point de congélation diminue, le point d'ébullition augmente, la pression osmotique augmente et la pression de vapeur diminue.

La mesure du point de congélation permet donc de déterminer l'osmolarité d'une solution par cette relation :

$$\Delta T_f = k_f \times \varepsilon_m$$

Avec :

- ΔT_f est l'abaissement du point de congélation

- k_f est la constante cryoscopique molale qui est une propriété du solvant.

L'osmolalité est une propriété importante des solutions en pharmacie car pour les collyres ou pour les injections parentérales il est nécessaire de respecter le plus possible **l'osmolalité physiologique** pour éviter les douleurs lors de l'administration des collyres ou les extravasations pour les injections parentérales.

1.3.3.2 Contrôle du pH et titrage potentiométrique

Le pH (potentiel hydrogène) est une unité de mesure de **l'acidité ou de l'alcalinité d'une solution**. Il peut varier de 1 au plus acide, à 14 au plus alcalin. Il est défini comme l'opposé du logarithme de la concentration en ions hydrogènes de la solution (75).

$$pH = - \log [H^+]$$

Il existe plusieurs méthodes de détermination du pH, la PE décrit deux méthodes : le pH approximatif des solutions et la détermination potentiométrique du pH.

La détermination approximative du pH se fait via des bandelettes réactives au pH ou des indicateurs colorés type rouge de méthyle ou bleu de bromothymol. Cependant cette méthode ne permet de donner qu'une mesure approximative.

La détermination potentiométrique du pH se fait via un pH-mètre. Cet appareil se compose de deux électrodes, une électrode de mesure et une de référence, comme schématisé sur la figure 13. Dans les appareils récents, elles sont intégrées ensemble dans un souci d'économie de place. L'électrode de référence a un potentiel fixe qui mesure la différence de potentiel avec l'électrode de mesure (76).

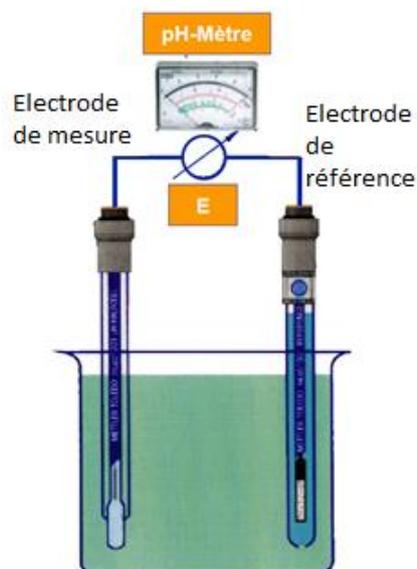


Figure 13 : Schéma d'un pH-mètre (76)

Le pH est une donnée physico-chimique importante en pharmacie. En effet, il est important qu'il soit **le plus proche possible du pH physiologique** lors d'administration ophtalmiques ou parentérales. Il doit être contrôlé également lors d'administration par voie orale car il joue un rôle dans l'absorption intestinale. Pour la formulation de préparations il joue un rôle sur **la stabilité** des médicaments et sur des possibles **incompatibilités physico-chimiques** lors de mélanges de substances. Il est donc systématiquement mesuré lors d'**études de stabilité**.

La PE décrit également une méthode de dosage utilisant le pH : le titrage potentiométrique. Le principe est de mesurer le potentiel électrique selon le volume de solution titrante ajoutée dans la solution à titrer et d'en déduire le volume nécessaire pour atteindre l'équilibre, et donc la concentration de la solution à titrer.

1.3.3.3 Point de fusion

Le point de fusion est une caractéristique propre à chaque substance et est défini comme **la température où la dernière particule solide de substance passe à l'état liquide**. C'est une méthode utilisée pour l'identification des substances chimiques (77).

La PE ne décrit plus la méthode du banc Kofler, mais celle du tube capillaire. Elle consiste en l'introduction dans un capillaire de la substance à identifier sur une hauteur d'environ 4 à 6 mm et d'augmenter la température d'environ 1°C par minute jusqu'à atteindre l'état liquide.

Les monographies de la PE donnent les températures de fusion théorique des molécules à confronter à la température de fusion obtenue.

1.3.3.4 Essai des endotoxines bactériennes

Les endotoxines bactériennes, ou lipopolysaccharides sont des molécules **pyrogènes** issues de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Ce sont des molécules hautement immunogènes qui induisent une forte réponse immunitaire.

L'apyrogénicité est une propriété indispensable pour une administration parentérale, elle doit être contrôlée chez les médicaments destinés à une injection intraveineuse.

Cependant selon les BPP, les **préparations réalisées à partir de spécialités pharmaceutiques ne sont pas soumises** à cet essai (2).

L'essai des endotoxines bactériennes est destiné à la détection ou la quantification de ces endotoxines au moyen d'un lysat d'amœbocytes de limule (LAL : Limulus Amebocyte Lysate), le sang de ces animaux réagit en présence d'endotoxines bactériennes. Il peut être réalisé par 3 techniques : la gélification, la turbidimétrie (développement d'une turbidité par clivage d'un substrat endogène), colorimétrie (développement d'une coloration par clivage d'un complexe peptide-chromogène) (78,79).

1.3.3.5 Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique des préparations est indispensable pour les médicaments stériles mais il peut également être réalisé sur les préparations non stériles ou les MPUP. Il permet de mettre en évidence la qualité microbiologique d'une substance ou rechercher la présence de microorganismes spécifiés.

L'essai de stérilité peut se faire par un ensemencement direct, ou par une filtration sur membrane. Si le produit à examiner possède une activité antimicrobienne, celle-ci est éliminée ou neutralisée. Au bout **de 14 jours d'incubation, aucune croissance microbienne ne doit être observée** (80).

Dans cette première partie, les différents contrôles nécessaires pour chaque type de préparations ainsi que les méthodes de contrôles les plus couramment utilisées en pharmacie hospitalière ont été présentées.

Voyons maintenant, dans la deuxième partie, les différents éléments nécessaires à la mise en place d'un laboratoire de contrôle. Pour cela, la méthode des 5 M dite d'Ishikawa a été utilisée comme reprise sur la figure 14.

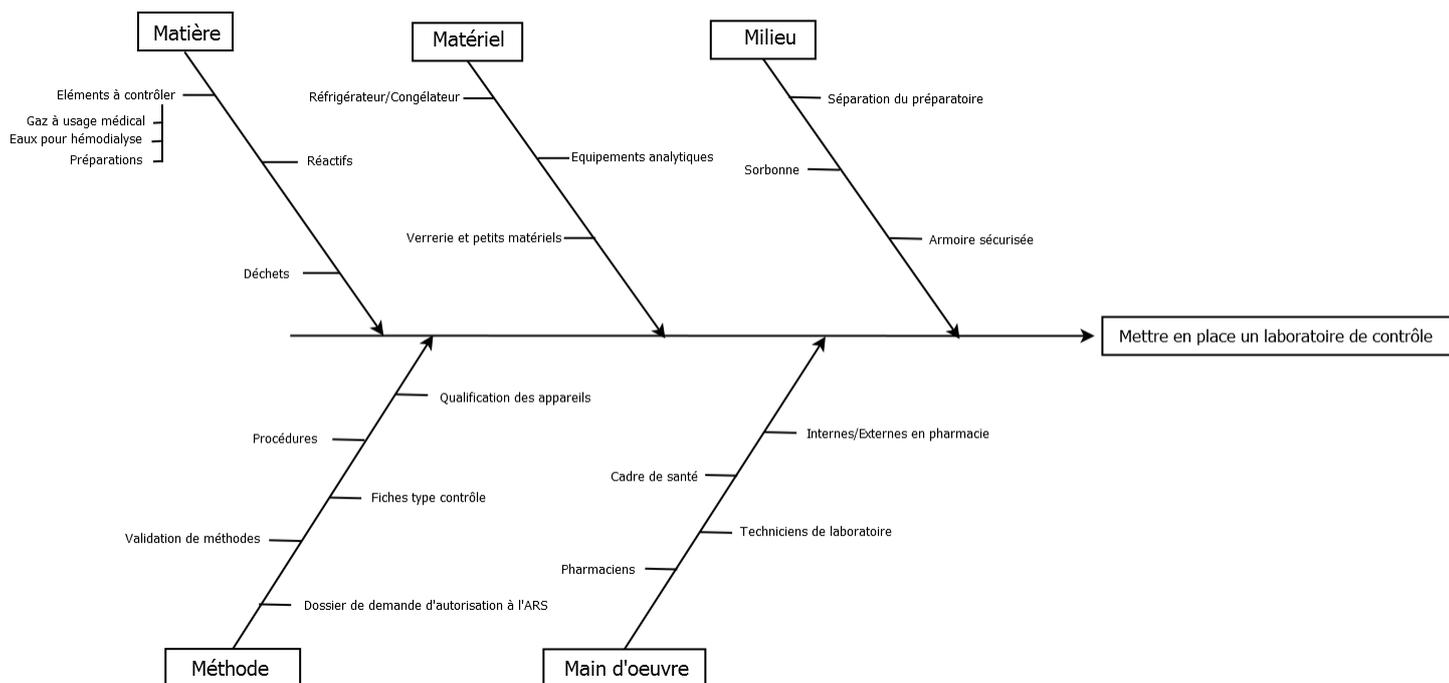


Figure n°14 : Critères à prendre en compte pour une activité de contrôle en PUI

La méthode des 5M permet de prendre en compte tous les paramètres nécessaires à la mise en place d'un laboratoire de contrôle.

Partie 2 : Mise en place d'un laboratoire de contrôle au sein d'une nouvelle PUI

2.1 Introduction

Le Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Caen est un établissement de 1670 lits et places comprenant les activités de Médecine, Chirurgie, Obstétrique, Soins de Suite et Réadaptation, Unité de Soins Longue Durée, Etablissement d'Hébergement pour les Personnes Agées. Il est l'établissement support du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) Normandie Centre (81).

Un projet de reconstruction du CHU de Caen est engagé depuis 2016. Dans ce cadre, le personnel de la pharmacie travaille à la mise en place de la nouvelle PUI. L'un des objectifs de ce projet est de constituer un plateau unique de Pharmacotechnie, réunissant le Préparatoire, l'Unité de Préparations des Chimiothérapies (UPC), l'Unité de Nutrition Parentérale (UNP), l'unité des Médicaments de Thérapie Innovants et le laboratoire de contrôle. Le déménagement est prévu pour début 2023.

Actuellement, certaines des analyses réalisées par le laboratoire de contrôle (Na, K, aluminium, zinc, amikacine, vancomycine et ceftazidime) sont sous traitées aux services de biochimie et de pharmacologie par manque d'équipements analytiques disponibles au laboratoire de contrôle. Cependant, ces services ne sont pas soumis aux mêmes réglementations que les PUI et ont des appareils qui sont qualifiés pour des matrices biologiques. Les services de biologie sont soumis à l'accréditation du COmité FRançais d'Accréditation (COFRAC). Les limites de détection ne sont pas toujours appropriées, notamment pour les eaux pour hémodialyse. De plus, la PUI a une volonté de relancer cette activité, de remettre à jour et aux normes le laboratoire de contrôle.

Un travail a donc été effectué sur la mise en place d'un laboratoire de contrôle dans la nouvelle PUI, ce qui permettrait de centraliser tous les contrôles à la PUI.

2.2 Matériels et Méthodes

Ce travail a été réalisé de novembre 2020 à avril 2021 au CHU de Caen.

Dans un premier temps, un état des lieux des contrôles effectués au laboratoire de contrôle a été effectué en reprenant toutes les préparations réalisées. Puis, une revue de la littérature et de la réglementation notamment de la Pharmacopée Européenne en vigueur a été faite afin de reprendre les monographies et les contrôles pour chaque type de préparation. Une comparaison entre ce qui est réalisé actuellement et ce qui est demandé dans les référentiels a été faite.

A partir des prérequis de la réglementation, une analyse des différents équipements analytiques qui pouvaient être adaptées à notre situation a été mise en œuvre. Cette analyse prenait en compte l'utilité de l'appareil, notamment quelles analyses sont possibles, l'utilisation prévisible en terme de fréquence, le prix d'achat, les consommables, les limites de détection, les avantages et les inconvénients. Cette analyse a également été faite en prenant en compte les contrôles réalisés dans les autres PUI et leur retour d'expérience notamment en congrès, sur les données fabricant des différents équipements analytiques et sur les possibilités de mutualisation des appareils pour différents contrôles réglementaires des préparations. Une visite au laboratoire de contrôle du CHU de Rennes a été faite. Cette visite a permis d'échanger sur leurs méthodes analytiques et les équipements qu'ils possèdent, notamment une électrophorèse capillaire utilisée depuis 2017 pour le contrôle des poches de nutrition parentérale. Le compte-rendu de cette analyse des équipements analytiques a été présenté aux pharmaciens responsables du secteur Pharmacotechnie afin de décider collégialement des équipements à acquérir pour le nouveau plateau de Pharmacotechnie.

Les fabricants d'équipements analytiques ont été contactés par mail ou par téléphone. Une visioconférence a été organisée avec la société Wynsep® concernant l'électrophorèse capillaire.

A partir des plans déjà réalisés du projet de la reconstruction de la PUI et plus particulièrement du plateau de pharmacotechnie, une micro-implantation des futurs équipements disponibles au laboratoire de contrôle a été faite.

Les flux de matières premières, de personnel, des produits finis et des déchets ont été définis pour la nouvelle organisation en lien avec les autres secteurs de la PUI et plus particulièrement les activités de production de préparations non stériles et stériles.

2.3 Résultats

2.3.1 Choix des équipements

2.3.1.1 Matières Premières à Usage Pharmaceutique

Les MPUP utilisées au CHU de Caen sont exclusivement de type 1 ou 2. Le contrôle analytique n'est pas nécessaire cependant le contrôle se fait par la conformité du **certificat d'analyse** ou **l'analyse du déconditionnement**.

2.3.1.2 Gaz médicaux

Au CHU de Caen, les installations de gaz médicaux sont contrôlées grâce à un oxymètre HOPIGAZ®. Les gaz concernés sont l'oxygène, l'air médicinal et le protoxyde d'azote.

L'identification de l'air médicinal et de l'oxygène par oxymètre est conforme à la PE. Mais l'utilisation de l'oxymètre pour l'identification du protoxyde d'azote ne l'est pas. Cependant dans le nouvel hôpital il n'est pas prévu que le protoxyde d'azote soit mis en réseau mais uniquement en bouteille. Il n'y aura donc plus de nécessité de le contrôler. Les contrôles de l'air médicinal et de l'oxygène se feront donc avec **l'oxymètre**.

2.3.1.3 Eaux pour Hémodialyse

Le contrôle des eaux pour hémodialyse requiert beaucoup d'analyses qui sont à effectuer soit mensuellement, soit trimestriellement.

Un état des lieux des contrôles actuellement effectués a été réalisé. Quatre circuits d'hémodialyse sont disponibles sur le site du CHU : au niveau 6 en réanimation chirurgicale, au niveau 16 pour la réanimation médicale, au niveau 21 pour la néphrologie et sur le site du Centre Universitaire des Maladies Rénales (CUMR) pour la dialyse. Les contrôles réalisés actuellement sont repris dans le tableau 4.

*Tableau 4 : Fréquence et méthodes de contrôles des eaux pour hémodialyse
au CHU de Caen*

Critères	Fréquence niveau 6 et 21	Fréquence CUMR	Méthodes de contrôles utilisées
pH	Hebdomadaire	Mensuelle	Bandelette pH
Substances oxydables	Trimestrielle	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Chlore total disponible	Hebdomadaire	Mensuelle	Degré de coloration des liquides
Chlorures	Trimestrielle	Trimestrielle	Limpidité et degré d'opalescence des liquides
Fluorures	Trimestrielle	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Nitrates	Trimestrielle	Trimestrielle	Bandelette et Spectrophotomètre UV-visible
Sulfates	Trimestrielle	Trimestrielle	Limpidité et degré d'opalescence des liquides
Aluminium	Trimestrielle	Trimestrielle	Spectrométrie d'absorption atomique
Ammonium	Trimestrielle	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Calcium	Hebdomadaire	Mensuelle	Degré de coloration des liquides
Magnésium	Hebdomadaire	Mensuelle	Degré de coloration des liquides
Mercuré	Trimestrielle	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Potassium	Hebdomadaire	Mensuelle	Potentiométrie
Sodium	Hebdomadaire	Mensuelle	Potentiométrie
Zinc	Trimestrielle	Trimestrielle	Spectrométrie d'absorption atomique
Métaux lourds	Trimestrielle	Trimestrielle	Degré de coloration des liquides
Conductivité	Suivi continu	Suivi continu	Conductimètre
Matières organiques	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
Endotoxines bactériennes	Mensuelle	Mensuelle	Essai des endotoxines bactériennes
Contamination microbienne	Mensuelle	Mensuelle	Contrôle microbiologique des produits non stériles : essai de dénombrement microbien

La comparaison entre les tableaux 2 et 4 montre des différences, notamment sur la fréquence des contrôles. Les contrôles du niveau 21 et 6 de pH, chlore total, Na, K, Ca et Mg sont effectués hebdomadairement alors qu'il est autorisé de les contrôler

mensuellement pour le Ca et trimestriellement pour le Na, K, Mg. Les eaux du niveau 16 sont uniquement contrôlées pour les endotoxines actuellement.

De plus, actuellement le sodium et le potassium sont contrôlés sur l'automate de biochimie clinique dont les limites de détection ne sont pas adaptées pour détecter les quantités requises par la PE. Un photomètre de flamme était utilisé auparavant pour les analyses de Na, K, Ca (jusqu'en janvier 2017) mais il est maintenant interdit d'utiliser du butane sous les services de soins, il n'est donc plus utilisé.

-Pour le Na, le taux doit être inférieur ou égal à 50 ppm (18), soit 2,17 mmol/L. L'automate de biochimie a un domaine de mesure du Na entre 10 et 400 mmol/L.

-Pour le K, le taux doit être inférieur ou égal à 2 ppm (18), soit 0,05 mmol/L. L'automate de biochimie a un domaine de mesure du K entre 1 et 2000 mmol/L.

Si la PE devait être respectée à la lettre, tout en sachant qu'elle est donnée à titre indicatif pour les eaux pour hémodialyse, il faudrait acquérir en équipements analytiques :

-un **spectromètre d'émission atomique** pour le Na et le K (7 000€ pour un photomètre de flamme ou 30 000 € pour un spectromètre d'émission atomique à plasma à couplage inductif)

-un **spectromètre d'absorption atomique** pour le Ca, Mg, mercure et zinc (40 000€)

-un **spectrofluorimètre** pour l'aluminium (22 000€)

-un **analyseur de Carbone Organique Total** (COT-mètre, 22 000€) pour les matières organiques totales.

Au vu de l'investissement nécessaire à des analyses réalisées mensuellement et trimestriellement, d'autres solutions ont été recherchées.

Le spectromètre d'absorption atomique permet de réaliser le dosage des éléments suivants : Na, K, Ca, Mg, Aluminium, Zinc, Mercure. Chaque élément analysé requiert une lampe spécifique pour le dosage à changer entre chaque analyse et nécessite une

arrivée d'acétylène pour un système four/flamme avec un générateur d'hydrures pour le dosage du mercure.

Un photomètre de flamme pourrait réaliser les dosages de Na, K, et Ca. Le spectromètre d'émission atomique à plasma à couplage inductif, peut analyser beaucoup d'éléments comme le Na, K, Ca, Mg, Chlore, Zinc, Aluminium, Mercure mais il ne peut pas être utilisé pour le dosage des nitrates, sulfates, ammonium. Ces deux appareils ont besoin d'une arrivée de gaz.

Une autre solution envisagée a été l'électrophorèse capillaire. Cet appareil permet de doser le Na, K, Ca, Mg, Aluminium, Zinc, les nitrates, les fluorures, les sulfates et ammonium en un temps relativement court (3 à 5 min). Avec cette méthode, les seuls contrôles qui ne pourraient être effectués sont le mercure et le carbone organique total.

L'essai des endotoxines bactériennes est actuellement réalisé manuellement par comparaison de gélification entre un standard comportant un taux fixe d'endotoxines et les eaux prélevées. Le nombre de test d'endotoxines bactériennes est conséquent (715 en 2020) car en plus des circuits d'eaux, chaque dialyseur doit faire l'objet d'un contrôle des endotoxines bactériennes trimestriel. Il existe des lecteurs de microplaques permettant de contrôler un grand nombre d'échantillons en mesurant la turbidité par photométrie. Un investissement dans ce type d'équipements permettrait de contrôler rapidement un plus grand nombre d'échantillons.

Le contrôle microbiologique des eaux pour hémodialyse est actuellement assuré par le service d'hygiène hospitalière du CHU de Caen. Pour la nouvelle PUI, il est souhaité conserver ce système de sous-traitance des contrôles microbiologiques, notamment afin de garder une analyse impartiale des contaminations.

2.3.1.4 Préparations non stériles

2.3.1.4.1 Gélules

En 2020, 12859 gélules ont été fabriquées dans notre établissement. La préparation de cette forme galénique est en baisse depuis 3 ans (32983 en 2017), notamment du fait du choix de développer les formes buvables multidoses en pédiatrie.

Tous les lots de gélules préparées au CHU de Caen font l'objet d'un contrôle d'uniformité de masse. Pour certaines gélules préparées, une méthode de dosage de teneur est établie et validée sur le CHU. La majorité de ces contrôles se font sur un spectrophotomètre d'absorption UV-visible. Pour le nouveau plateau de pharmacotechnie, l'objectif est de contrôler la teneur d'un maximum de gélules selon la PE.

La grande diversité en principes actifs des gélules engendre une difficulté à contrôler l'ensemble de la production si la PE est suivie. Le tableau 5 reprend, les gélules contrôlées au CHU de Caen avec les contrôles effectués et ceux recommandés par la PE ou le Formulaire National. Si la PE devait être suivie à la lettre, l'investissement en équipements analytiques serait conséquent, par exemple pour l'identification des molécules, un spectromètre d'absorption IR est souvent recommandé, mais pas pour le dosage. De plus, si le dosage peut se faire avec un spectromètre d'absorption UV-visible, il est également possible de faire son identification via son spectre d'absorption.

Tableau n°5 : Contrôles des préparations de gélules contrôlées par le CHU de Caen

DCI	Contrôle	Méthodes utilisées au CHU de Caen	Méthodes recommandées par la PE
Acide folique	Identification	Absorption UV-visible	Pouvoir rotatoire, Absorption IR, CCM,
	Dosage	Absorption UV-visible	Chromatographie liquide
Amiodarone*	Identification	Absorption UV-visible	Chromatographie liquide, CCM, Absorption UV-visible
	Dosage	Absorption UV-visible	Chromatographie liquide, Absorption UV-visible
Aténolol	Identification	Absorption UV-visible	Point de fusion, CCM, Absorption IR
	Dosage	Absorption UV-visible	Titration potentiométrique
Bétaxolol	Identification	Absorption UV-visible	Point de fusion, Absorption IR, CCM, réaction des chlorures
	Dosage	Absorption UV-visible	Dosage potentiométrique
Hydrocortisone	Identification	Absorption UV-visible	Absorption IR, chromatographie liquide, fluorescence, réaction de l'acétyle
	Dosage	Absorption UV-visible	Chromatographie liquide
Hydroxyde de calcium	Identification	Réaction phénolphaléine	Réaction phénolphaléine, réaction du calcium
	Dosage	Dosage colorimétrique	Dosage colorimétrique
Mélatonine	Identification	Absorption UV-visible	Pas de monographie dans la PE
	Dosage	Absorption UV-visible	Pas de monographie dans la PE
Nicardipine	Identification	Absorption UV-visible	Absorption IR, réaction des chlorures
	Dosage	Absorption UV-visible	Titration potentiométrique
Propranolol	Identification	Absorption UV-visible	Point de fusion, absorption IR, CCM, réaction des chlorures
	Dosage	Absorption UV-visible	Dosage potentiométrique
Spironolactone*	Identification	Absorption UV-visible	Chromatographie liquide, CCM
	Dosage	Absorption UV-visible	Chromatographie liquide, Absorption UV-visible

* : Préparations inscrites au Formulaire National,
les méthodes recommandées sont celles du Formulaire National

2.3.1.4.2 Préparations liquides pour usage oral

En 2020, 444 préparations liquides pour usage oral ont été fabriquées au CHU de Caen. Cette activité s'est largement développée dans notre établissement, la production annuelle en 2017 était de 54 par an. Cette augmentation d'activité s'explique par la simplicité d'administration au patient, la facilité pour la pharmacie de s'adapter aux changements de posologie et la sécurisation de l'administration. Les pédiatres sont demandeurs de nouvelles préparations et un travail est en cours avec les équipes soignantes sur la mise à disposition de suspensions buvables.

Cependant, l'uniformité de masse de ces préparations n'est actuellement pas contrôlée. Leur dosage est difficile à cause de la complexité de leurs compositions et de leur viscosité, des micropipettes à déplacement positif seront nécessaires pour leur manipulation. Dans la littérature il est possible de les contrôler via CLHP après une méthode d'extraction et en spectroscopie d'absorption UV-visible.

Les changements de pratique du préparatoire tels que l'augmentation de l'utilisation des suspensions buvables nécessite **un ajustement des techniques de contrôles**.

2.3.1.4.3 Préparations semi-solides pour application cutanée

En 2020, 76 préparations semi-solides pour application cutanée sont préparées au CHU de Caen. Actuellement, aucun contrôle analytique n'est développé sur ces formes galéniques. En effet, la viscosité et la composition complexe en excipients rend le contrôle difficile nécessitant des étapes d'extraction supplémentaires. De plus, ces préparations sont majoritairement des préparations magistrales. Le contrôle analytique de ces préparations n'est pas envisagé dans le nouveau CHU, en effet la mise en place d'un contrôle analytique serait chronophage pour peu de préparations. De plus, la majorité de ces préparations sont de la vaseline salicylée à 5%, 10% ou 20%. Actuellement ces préparations sont disponibles chez un laboratoire pharmaceutique auprès duquel le CHU se fournit, on peut donc penser que le nombre de préparations à usage cutané réalisées à l'hôpital va encore diminuer dans le futur.

2.3.1.5 Préparations stériles

2.3.1.5.1 Préparations ophtalmiques

Les collyres réalisés au CHU de Caen sont les collyres aux antibiotiques renforcés (amikacine, ceftazidime, vancomycine), les collyres antifongiques (amphotéricine B, posaconazole, voriconazole), les collyres à la mitomycine C et les collyres au sérum autologue. En 2020, 1866 collyres ont été préparés à la PUI du CHU.

Actuellement, les collyres aux antibiotiques renforcés font l'objet d'un contrôle de teneur qui est sous-traité au laboratoire de pharmacologie (techniques analytiques utilisées : CLHP pour la ceftazidime et la vancomycine, immunochimie pour l'amikacine). Les antifongiques ne sont pas dosés par le laboratoire de pharmacologie.

Le pH des collyres est contrôlé par une bandelette pH et l'osmolarité par un osmomètre.

Le contrôle de stérilité est réalisé par le service d'hygiène hospitalière, les collyres ne sont libérés qu'au bout de 14 jours et si aucune pousse microbienne n'est observée. Cependant les collyres de posaconazole et de voriconazole ont une stabilité de 14 jours et ceux d'amphotéricine B d'un mois. Les collyres sont donc libérés sans contrôle de stérilité, mais cet essai n'est pas bloquant pour la libération, la dispensation et l'administration. En effet selon les BPP, « Quelle que soit la taille du lot, la garantie de la stérilité est assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres couvrant en particulier la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, la validation et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement et la formation initiale et continue du personnel (2). » C'est donc le système d'assurance qualité mis en place, ainsi que les contrôles de l'environnement qui permettent au pharmacien d'évaluer le risque de contamination microbologique et de prendre la décision de libération.

Le tableau n°6 présente les contrôles recommandés par la PE ainsi que les méthodes de contrôle utilisées au CHU.

Tableau n°6 : Contrôles des collyres préparés par le CHU de Caen

DCI	Contrôle	Méthodes utilisées au CHU de Caen	Méthodes recommandées par la PE
Amikacine	Identification	Immunochimie	Absorption IR, CCM, réaction des sulfates
	Dosage	Immunochimie	Chromatographie liquide
Amphotéricine B	Identification	Pas de méthode de contrôle	Absorption UV-visible, Absorption IR, colorimétrie,
	Dosage	Pas de méthode de contrôle	Titration microbiologique des antibiotiques
Ceftazidime	Identification	CLHP	Absorption IR
	Dosage	CLHP	Chromatographie liquide
Posaconazole	Identification	Pas de méthode de contrôle	Pas de monographie dans la PE
	Dosage	Pas de méthode de contrôle	Pas de monographie dans la PE
Vancomycine	Identification	CLHP	Chromatographie liquide, réaction des chlorures
	Dosage	CLHP	Titration microbiologique des antibiotiques
Voriconazole	Identification	Pas de méthode de contrôle	Absorption IR, pureté énantiomérique
	Dosage	Pas de méthode de contrôle	Chromatographie liquide

Le titrage microbiologique des antibiotiques est une méthode de dosage qui consiste à évaluer la concentration en antibiotique en les faisant diffuser sur une géloseensemencée et en les comparant à la substance de référence (82). Cette méthode est assez difficile à mettre en place en PUI car elle nécessite d'ensemencer des géloses avec des micro-organismes spécifiques, de les laisser à l'étuve puis de lire le résultat par la taille de l'inhibition. De plus, la vancomycine peut être dosée en CLHP et l'amphotéricine B en spectrophotométrie d'absorption UV visible.

Le pH des collyres sera contrôlé par un pH-mètre et l'osmolarité par un osmomètre.

Les collyres à la mitomycine C sont fabriqués par l'UPC et sont contrôlés par gravimétrie et par un contrôle visuel comme le reste des préparations cytotoxiques.

Comme pour les eaux pour hémodialyse, le service d'hygiène hospitalière continuera à prendre en charge les contrôles microbiologiques de la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) et des préparations stériles.

2.3.1.5.2 Nutrition Parentérale

Les poches de nutrition parentérale du CHU de Caen sont majoritairement à destination du service de Réanimation Néonatale, exceptionnellement pour les services de pédiatrie ou des patients adultes. En 2020, 1371 poches de nutrition parentérale ont été fabriquées. Les poches réalisées sont « à la carte », et sont exclusivement des préparations magistrales. Elles sont fabriquées via l'automate de nutrition parentérale Baxa® Exacta Mix 2400. Les poches fabriquées pour la néonatalogie sont des poches binaires alors que pour les adultes et la pédiatrie ce sont des poches tertiaires.

Le contrôle qualité attendu des poches de nutrition parentérale doit être rapide, en effet la prescription est faite en fin de matinée pour une administration prévue en fin d'après-midi. Le temps de fabrication et de contrôle doit pouvoir respecter ces contraintes horaires. De plus les poches nécessaires pour le week-end sont fabriquées le vendredi, entraînant une production triple.

Les contrôles effectués actuellement sur les poches de nutrition parentérale avant libération sont le pH par bandelette et le K qui est dosé sur l'automate de biochimie par potentiométrie. Auparavant le Na était également dosé sur cet automate mais pour les faibles taux de sodium, la précision n'était pas bonne et le dosage n'était pas fiable. La matrice complexe des poches de nutrition parentérale n'est pas adaptée au dosage sur l'automate de biochimie.

L'objectif attendu du nouveau laboratoire de contrôle est de pouvoir doser rapidement plus de paramètres comme : le Na, K, Ca, Mg, le pH et l'osmolarité.

Les différentes techniques pour l'analyse élémentaire sont : la spectrométrie d'absorption atomique, la spectrométrie d'émission atomique, la potentiométrie (via les automates de biochimie clinique) et l'électrophorèse capillaire. Cependant les poches de nutrition parentérale **sont très concentrées en électrolytes et toutes ces méthodes imposent une étape de dilution** avant analyse.

La photométrie de flamme permet de doser le Na, K, Ca mais pas le Mg. Mais un spectromètre d'émission atomique à plasma à couplage inductif peut doser le Na, K, Ca, Mg. Il y a un effet matrice sur ses éléments quand ils sont en grande quantité, la pente de la droite doit être ajustée selon la concentration des autres éléments majeurs.

Le spectromètre d'absorption atomique est une méthode peu appropriée aux dosages de nutrition parentérale, les analyses sont mono élémentaires, ce qui augmente le temps nécessaire. La composition complexe des poches de nutrition parentérale entraîne un effet matrice qui rend le système peu fiable à ce type d'analyses (59). Afin d'éviter cet effet matrice, une méthode séparative doit être adoptée.

L'électrophorèse capillaire avec détection par conductimétrie sans contact permet de doser les 4 éléments, en moins de 4 minutes par poche selon le fournisseur (Wynsep®). Selon un retour du CHU de Rennes qui a cet équipement, l'analyse totale (comprenant le traitement de l'échantillon, le temps d'analyse, le rinçage du capillaire entre les échantillons et l'interprétation) est plus proche des 10 minutes par poche (72).

Cet appareil présente également l'avantage de pouvoir doser le glucose en 10 minutes et 5 Acides Aminés (AA) présents dans les poches (Valine, Leucine, Iso-leucine, Tryptophane, Tyrosine) en environ 30 minutes. Ces analyses ne sont pas envisageables en routine compte tenu des délais nécessaires au contrôle d'une poche. Cependant ils peuvent se révéler utile en cas d'études de stabilité ou de contrôles ponctuels.

Un osmomètre et un pH-mètre sont nécessaires également afin de contrôler l'osmolalité et le pH des préparations.

Un osmomètre a été utilisé pour faire des tests afin de contrôler l'osmolarité de la nutrition parentérale. C'est un appareil de la marque Advanced Instruments®, Model 2020. Il a d'abord été qualifié avec des étalons de 850 mOsm/kg, 2000 mOsm/kg et un collyre de ceftazidime 2,5 mg/ml à 381 mOsm/kg contrôlé précédemment avec l'appareil qualifié du laboratoire de biochimie. La justesse, la répétabilité, la reproductibilité et la non-contamination ont été vérifiées.

Après cette qualification, des tests ont été effectués sur les poches de nutrition parentérale, cependant l'osmolarité calculée théoriquement par l'ajout de l'osmolarité de chaque composant n'était pas concordante à celle retrouvée par la mesure de l'osmomètre.

Cet écart est décrit dans la littérature et s'explique par plusieurs facteurs : l'osmomètre mesure l'osmolalité (mOsm/kg) et non l'osmolarité (mOsm/L) des solutions. Ces deux mesures sont équivalentes quand le solvant est l'eau mais les valeurs diffèrent

lorsqu'on compare des solutions concentrées, cette différence ayant tendance à faire augmenter les valeurs. La pompe de l'automate utilisée pour la fabrication ainsi que l'osmomètre ne peuvent être juste à 100%. De plus, l'osmolalité découle d'une interaction entre tous les ingrédients ajoutés de sorte que le résultat dépend également des interactions chimiques complexes formés par les ingrédients (83).

Afin de pouvoir estimer plus convenablement l'osmolalité des poches de nutrition parentérale, une équation a été développée par l'équipe de Pereira-da-Silva (84) :

$$\text{Osmolarité (mOsm/L)} = ((AA \times 8) + (G \times 7) + (Na \times 2) + (P \times 0,2)) - 50$$

Avec :

-AA : la concentration en acides aminés en g/L

-G : la concentration de glucose en g/L

-Na : la concentration de sodium en mEq/L

-P : la concentration en phosphore en mg/L

L'osmolarité calculée avec cette équation a été comparée avec l'osmolalité mesurée par l'osmomètre dans le tableau 7.

Tableau n°7 : Ecart entre le calcul de l'osmolarité théorique avec ou sans utilisation de l'équation PDS et l'osmolalité mesurée par l'osmomètre

Osmolarité théorique en mOsm/L	Osmolarité théorique Pereira-Da-Silva en mOsm/L	Moyenne des deux mesures par l'osmomètre en mOsm/kg	Ecart entre osmolarité théorique et osmolalité mesurée en %	Ecart entre osmolarité théorique PDS et osmolalité mesurée en %
1294	1545,5	1598,5	23,5	3,4
763	888,8	837	9,7	-5,8
570	679	630,5	10,6	-7,1
676	785,6	749,5	10,9	-4,6
874	1162	1033	18,2	-11,1
795	908,4	899,5	13,1	-1,0
619	733,2	681	10,0	-7,1

L'écart entre l'osmolarité théorique et mesurée est plus faible lorsque le calcul de l'osmolarité mesurée a été faite avec l'équation Pereira-Da-Silva.

L'osmomètre peut également permettre de contrôler **la teneur en glucose**. En effet, le glucose utilisé pour la préparation des poches de nutrition est concentré à 50% (50 g pour 100 mL) est l'osmolarité est importante : 2775 mOsm/L. Une erreur dans la teneur en glucose se répercuterait inévitablement sur la mesure de l'osmolalité.

Pour les contrôles microbiologiques, il est **impossible de contrôler la stérilité de chaque poche de nutrition parentérale** car l'essai de stérilité nécessite 14 jours de délai. Au bout de 14 jours, la préparation serait périmée et en néonatalogie les prématurés ne sont pas assez stables pour pouvoir anticiper les prescriptions plus de quelques jours. Cet essai n'est donc pas bloquant pour la libération, la dispensation et l'administration des poches. C'est le système d'assurance qualité mis en place, ainsi que les contrôles de l'environnement qui permettent au pharmacien d'évaluer le risque de contamination microbiologique. En pratique, un test de stérilité est réalisé chaque jour sur un bouillon de culture qui purge les tubulures de l'automate de fabrication, ainsi qu'une gélose contact pour évaluer la contamination des mains de chaque manipulateur. L'environnement de fabrication est régulièrement contrôlé également. Ces contrôles ne servent pas à **la libération de la préparation mais à garantir un contrôle du processus** (40). C'est le service d'Hygiène Hospitalière qui prendra en charge les contrôles de stérilité et d'environnement sur le nouveau plateau de Pharmacotechnie.

2.3.1.5.3 Cytotoxiques injectables

En 2020, 30451 poches de chimiothérapies ont été réalisées par l'UPC. Ces poches sont **contrôlées par gravimétrie**, c'est la masse du ou des produits ajoutés ou enlevés qui permet le contrôle. Ces poches sont également soumises à **une pré-libération et une libération** permettant de vérifier plusieurs éléments : les flacons de la molécule utilisée ainsi que le dosage et le numéro de lot, l'adéquation entre la fiche de fabrication et l'étiquette de la poche, le solvant, le type de prolongateurs, d'éventuels contrôles visuels et la purge de la tubulure.

Pour la nouvelle PUI, il est prévu que le contrôle de routine se passe de la même façon. En effet, l'UPC travaille à flux tendu et il est difficile de mettre en place un dosage analytique sans retard de mise à disposition du traitement pour les patients qui sont majoritairement en hôpitaux de jour. De plus, la majorité des techniques analytiques ne sont pas applicables pour tous les anti-cancéreux et empêche un contrôle analytique de toute la production. L'équipe de l'UPC est actuellement satisfaite du contrôle gravimétrique qui permet une sécurisation du circuit en un temps adapté aux besoins des services de soins.

Les poches de chimiothérapies sont des préparations magistrales et la stérilité n'est pas contrôlée avant dispensation. Cependant un contrôle régulier des paramètres environnementaux de la ZAC (Température, hygrométrie, pression, contamination particulaires et microbiologiques) permet d'identifier des éventuelles non-conformités pouvant impacter la qualité de la préparation. Des tests de remplissage aseptique sont également en cours de développement à l'UPC afin de montrer que le processus de préparations est contrôlé. C'est le service d'Hygiène Hospitalière qui prendra en charge les contrôles de stérilité et d'environnement sur le nouveau plateau de Pharmacotechnie.

2.3.1.6 Stratégie de mutualisation des appareillages de contrôle

Après avoir vu les contrôles nécessaires pour chaque type de préparation, une stratégie de mutualisation des équipements analytiques a été mise en place afin d'acheter des équipements qui **serviront régulièrement**, qui permettront **de suivre au maximum la PE ou les recommandations en vigueur** et qui pourront **réaliser un maximum de contrôles**. Les contrôles possibles pour chaque équipement évoqué sont repris dans le tableau 8.

Tableau 8 : Contrôles possibles selon les équipements analytiques

Equipement analytique	Contrôles possibles
Spectromètre d'absorption UV-Visible	Préparatoire (Dosage et identification des molécules absorbant en UV-visible)
Spectromètre d'absorption IR	Préparatoire (Dosage et identification des molécules absorbant en IR)
CLHP avec détection barrettes de diode	Préparatoire (Dosage et identification des molécules nécessitant un contrôle chromatographique selon la PE)
Spectromètre d'absorption atomique	Nutrition parentérale (Na, K, Ca, Mg)
	Eaux pour hémodialyse (Na, K, Ca, Mg, Aluminium, Zinc, Mercure)
Spectromètre d'émission atomique	Nutrition parentérale (Na, K, Ca, Mg)
	Eaux pour hémodialyse (Na, K, Ca, Mg, Zinc, Aluminium, Mercure)
Electrophorèse capillaire avec détection conductimétrie sans contact	Nutrition parentérale (Na, K, Ca, Mg en routine, AA et Glucose)
	Eaux pour hémodialyse : Chlorures, Nitrates, Sulfates, Fluorures, Sodium, Potassium, Calcium, Magnésium, Zinc, Aluminium)
Lecteur de microplaques	Eaux pour hémodialyse (Endotoxines)
COTmètre	Eaux pour hémodialyse (Matières organiques)
Spectrofluorimètre	Eaux pour hémodialyse (Aluminium)
Photomètre de flamme	Nutrition parentérale (Na, K, Ca)
	Eaux pour hémodialyse (Na, K, Ca)
Osmomètre	Nutrition parentérale
	Collyre
pH-mètre	Nutrition parentérale
	Eaux pour hémodialyse
	Collyres
Oxymètre (Hopigaz®)	Gaz (Oxygène et Air médicinal)

Pour les eaux pour hémodialyse, certains des appareils nécessaires au contrôle des eaux tels que recommandés dans la PE ne seraient utilisés qu'une fois par mois : le COT-mètre pour le dosage des matières organiques et le spectrofluorimètre pour l'aluminium. Les dosages qui conformément à la PE devrait se faire en SAA ou en SEA

peuvent tous se faire également sur l'électrophorèse capillaire, sauf le mercure. L'électrophorèse capillaire pouvant doser l'aluminium.

Pour la nutrition parentérale, il est possible de faire de l'analyse élémentaire sur plusieurs équipements : spectromètre d'absorption atomique, spectromètre d'émission atomique à plasma à couplage inductif, photomètre de flamme ou électrophorèse capillaire avec détection par conductimétrie sans contact. Le spectromètre d'absorption atomique est une technique peu adaptée à notre pratique notamment sur le temps d'analyse requis. Le photomètre de flamme ne permet pas de doser le magnésium et ne peut pas effectuer plusieurs analyses en une fois. Le spectromètre d'émission atomique à plasma à couplage inductif peut réaliser plusieurs analyses en même temps rapidement. L'électrophorèse capillaire permet de contrôler les 4 ions sur un même échantillon en 5 minutes.

Pour les préparations, le spectromètre d'absorption IR peut effectuer des dosages mais n'est recommandé dans la PE que pour l'identification des molécules. Avec un spectrophotomètre UV-visible ainsi qu'avec une CLHP à détection à barrettes de diode, il est possible d'identifier et de doser la majorité des molécules.

En conclusion, en comparant les contrôles possibles sur chaque appareil en fonction des besoins de contrôle des préparations fabriquées au CHU, les équipements retenus sont les suivants :

- Spectrophotomètre d'absorption UV-visible,
- CLHP à détection à barrettes de diodes,
- Lecteur de microplaques,
- Electrophorèse capillaire
- pH-mètre
- Osmomètre

Le spectrophotomètre d'absorption UV-visible ainsi que le pH-mètre du laboratoire de contrôle sont obsolète. Ces deux équipements seront demandés à être renouvelés et ne seront pas alloués au budget de la reconstruction.

Un osmomètre est disponible au laboratoire de contrôle suite à un don d'une industrie pharmaceutique, il a été qualifié et est fonctionnel à la fois pour le contrôle des collyres

et des poches de nutrition parentérale. Il a été référencé par le service biomédical pour un suivi institutionnel de sa maintenance.

L'électrophorèse capillaire (86 000€), le lecteur de microplaques (12 000€) et la CLHP (58 000€) sont donc les équipements demandés pour le budget de la reconstruction.

L'électrophorèse capillaire est un équipement qui peut être évolutif, notamment en changeant le détecteur. Il serait donc possible de contrôler des molécules présentes dans nos collyres ou gélules avec dans le futur. L'entreprise commercialisant cette électrophorèse capillaire (Wynsep®) travaille également sur le développement du contrôle des anti-cancéreux. L'achat de cet équipement nous permettra de nous adapter aux évolutions futures des contrôles sur le plateau de Pharmacotechnie.

Pour le contrôle des eaux pour hémodialyse, les équipements acquis ne permettent pas de contrôler les matières organiques et le mercure. Afin d'éviter l'achat d'équipements onéreux pour des contrôles peu fréquents, ces deux analyses seront sous traités à un laboratoire extérieur.

C'est l'équipe d'hygiène hospitalière qui fera les contrôles de stérilité des préparations, les contrôles d'environnement des ZAC et le contrôle microbiologique des eaux pour hémodialyse.

2.3.1.7 Formation et qualification

Une formation à l'utilisation des équipements nouveaux sera faite par les fournisseurs. Elle est prévue 2 jours pour l'électrophorèse capillaire et de 4 jours pour la CLHP. Pour le lecteur de microplaques, une formation de 2h est à intégrer en plus dans le devis.

La qualification est une opération visant à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne les résultats attendus (85). Les nouveaux équipements devront donc être qualifiés avant de pouvoir être mis en service, afin de vérifier qu'ils soient fiables pour l'utilisation qui va en être faite.

Pour chaque appareil, la précision, l'exactitude, et la linéarité seront contrôlés avant mise en service opérationnelle. L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail a émis un guide de validation de

méthodes d'analyse. La validation de méthodes des équipements sera effectuée selon ce guide (86).

Cette étape peut prendre du temps, pour la qualification de l'électrophorèse capillaire, 4 semaines ont été prévues et 4 semaines pour la CLHP. La validation de méthode étant chronophage, les méthodes seront développées les unes après les autres et selon la priorité. L'électrophorèse capillaire sera la prioritaire car les poches de nutrition parentérale sont fabriquées quotidiennement.

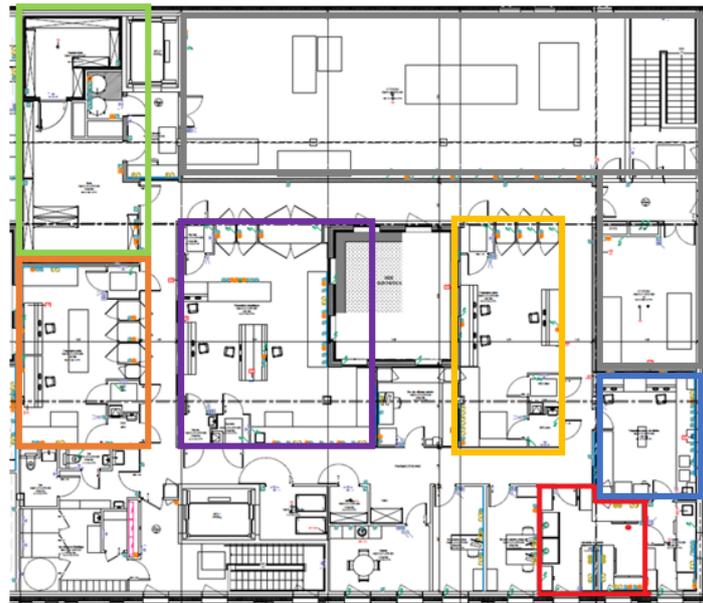
2.3.2 Locaux

Les locaux actuels du laboratoire de contrôle sont situés au niveau 3 de la tour du CHU de Caen. Les locaux sont accolés à ceux du préparatoire non stérile comme indiqué sur la figure 15.



Figure n°15 : Plan du laboratoire de contrôle actuel

Les locaux du futur laboratoire de contrôle seront intégrés dans le plateau de pharmacotechnie au niveau 1 de la future pharmacie comme indiqué sur la figure 16.



- | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| Stockage | — |
| Médicaments de Thérapie Innovante | — |
| Préparation stérile non dangereuse | — |
| Préparation non stérile | — |
| Préparations dangereuses | — |
| Laboratoire de contrôle | — |
| Zones techniques | — |

Figure n°16 : Plan du futur plateau de pharmacotechnie

2.3.2.1 Micro-implantation

Après avoir déterminé les équipements à acquérir, une micro-implantation a été faite afin d'anticiper les volumes nécessaires et les flux, elle est représentée sur la figure n°17.

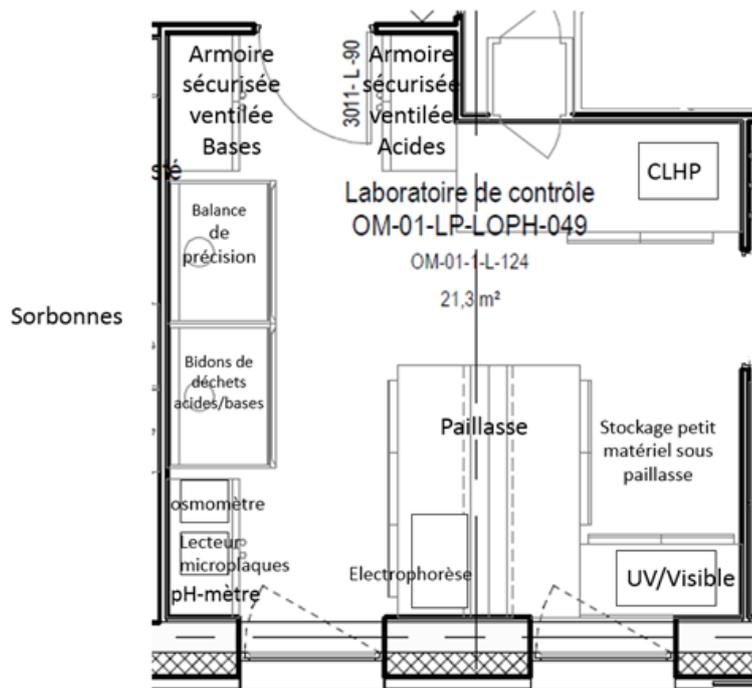


Figure n°17 : Plan détaillé du futur laboratoire de contrôle

En plus des équipements analytiques, des éléments de stockage ont été prévus : notamment les armoires sécurisées ventilées permettant un stockage sécuritaire des réactifs, acides et bases. Trois armoires étaient prévues sur les premières versions cependant un manque de place a conduit à ne retenir que deux armoires au profit de paillasse de manipulation. Le laboratoire de contrôle actuel a une surface de 57,34 m², le futur aura une surface de 21,3 m².

Deux sorbonnes ont été prévues pour pouvoir assurer la sécurité des manipulateurs et pour permettre de stocker les bidons de déchets : acides, bases, et déchets inflammables. Des stockages sous paillasse ont été prévus afin de stocker le petit matériel et la verrerie.

Un espace laverie est prévu afin de stocker le lave-vaisselle, les produits ménagers, les blouses et les casiers des techniciens, elle est représentée figure 18. Une étuve et un réfrigérateur seront également disposés dans cette pièce. L'étuve permettra de réaliser des études de stabilité et le réfrigérateur de stocker les réactifs nécessitant un stockage entre 2°C et 8°C.

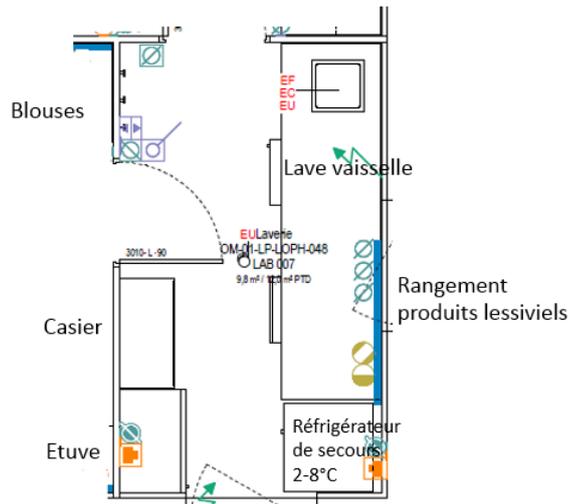


Figure n°18 : Plan détaillé de la laverie du futur plateau de pharmacotechnie

2.3.2.2 Flux

Les flux ont été pensés pour répondre aux besoins tout en étant conforme aux BPP qui imposent une séparation de la préparation et du contrôle. Ils sont représentés sur la figure 19.

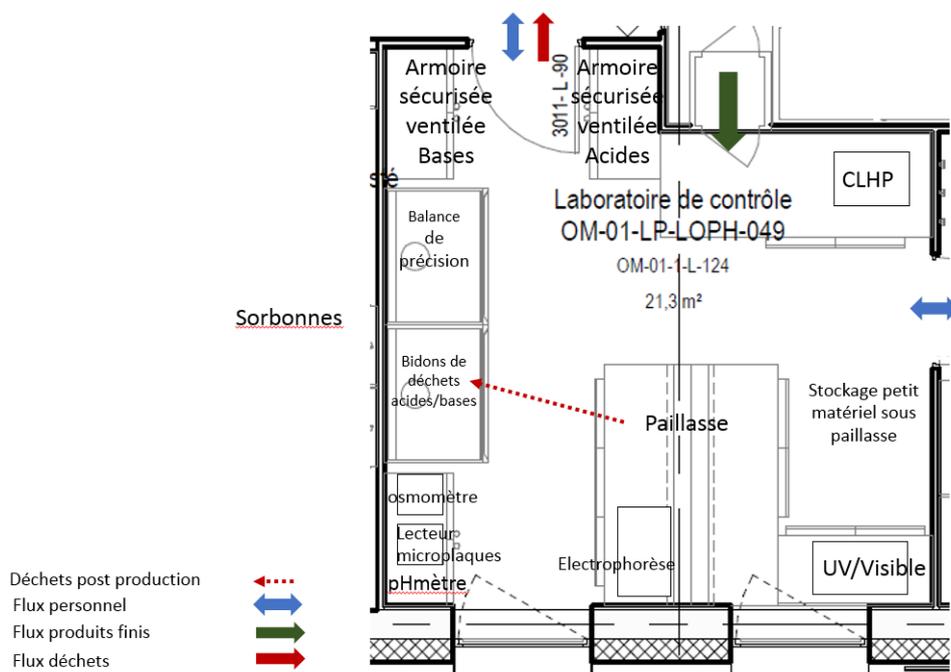


Figure n° 19 : Plan des flux du futur laboratoire de contrôle

Les produits finis fabriqués par le préparatoire seront transmis par un sas au personnel du laboratoire de contrôle. Une fois réceptionnées, ces produits seront contrôlés, validés par un pharmacien puis retournés au préparatoire avec le résultat du contrôle.

Le personnel du laboratoire de contrôle entrera via l'entrée principale de la zone de pharmacotechnie qui est une entrée sécurisée puis par la porte du laboratoire de contrôle. Un espace est prévu dans la laverie pour les casiers et le dépôt des blouses. La laverie est commune entre le préparatoire et le laboratoire de contrôle mais le personnel du préparatoire n'entre pas dans le laboratoire de contrôle.

Les déchets seront éliminés selon la filière concernée. Les déchets ménagers ((emballages, essuie-mains, papiers...)) suivront la filière des déchets assimilables aux ordures ménagères ou des déchets recyclables selon leur nature. Les déchets contenant des restes de médicaments, de MPUP ou autres seront éliminés selon la filière Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux et Assimilés (DASRIA). Les déchets à risque chimique ou toxiques tels que les réactifs de laboratoire et les solvants seront éliminés dans des bidons affichant les indications réglementaires. Au laboratoire de contrôle, il y aura prévu un bidon de déchets acides, un bidon de déchets basiques et un bidon pour les déchets inflammables. Les déchets seront ensuite acheminés jusqu'au local commun des déchets situés dans le couloir commun du plateau de pharmacotechnie.

2.3.2.3 Déménagement

Le déménagement de l'ancien laboratoire de contrôle vers le nouveau demandera une organisation prévue en amont. Tout le matériel du laboratoire de contrôle a été recensé : à la fois ce qui est actuellement sur place, ce qui n'est pas déménagé et ce qui sera acheté plus tard.

Pour chaque équipement et matériel actuellement en place, il a été décidé s'il fallait le récupérer, le renouveler, l'acheter ou le laisser sur place pour être jeté, puis la pièce de destination a été décidée. Les dimensions de chaque équipement nous ont été demandées afin de prévoir le déménagement et l'installation. Pour les matières premières et le petit matériel c'est le nombre de mètres linéaires qui a été demandé.

Le temps de formation sur chaque équipement a dû être prévu afin de permettre le démarrage de l'activité, en comptant la formation du fournisseur, la formation interne et la qualification.

La dangerosité des éléments à déménager a été prise en compte, notamment pour les matières premières et les réactifs utilisés au laboratoire de contrôle. Beaucoup de réactifs sont toxiques, irritant, dangereux pour l'environnement voire cancérigène. Les fiches de données de sécurité ont été recueillies pour chaque produit afin d'en connaître la toxicité, les précautions à prendre ainsi que la description des premiers secours en cas de contact, d'inhalation ou d'ingestion accidentelle pour les agents en charge du déménagement.

2.3.3 Personnel

Les pharmaciens des PUI peuvent se faire aider par des personnes autorisées affectés à la PUI à raison de leurs compétences, pour remplir leurs missions. Ces personnes sont placées sous l'autorité technique du pharmacien chargé de la gérance (87).

Les personnels privilégiés pour assister le pharmacien sont les préparateurs en pharmacie. Cependant la formation des préparateurs en pharmacie n'inclut pas de contrôle des préparations, ni de formation sur les équipements analytiques. La majorité des analyses réalisées dans les laboratoires de contrôles des PUI sont réalisés par **des techniciens de laboratoire** (66).

Actuellement au CHU de Caen, un Equivalent Temps Plein (ETP) technicien de laboratoire est dédié à la réalisation des contrôles. Un pool de 6 techniciens affectés en biochimie et formés au contrôle tourne sur le poste. Pour le futur plateau de pharmacotechnie, il a été envisagé de former un préparateur en pharmacie hospitalière mais l'option de garder un technicien de laboratoire a été retenue.

Chaque personne travaillant sur au laboratoire de contrôle (pharmacien, technicien de laboratoire, internes, externes...) sera formée aux tâches qu'il devra réaliser.

Une habilitation sera réalisée avant de laisser la personne travailler seule.

2.3.4 Matières premières

2.3.4.1 Stockage

Les matières premières nécessaires au contrôle des préparations ne nécessitent pas d'être des MPUP.

Ces matières premières peuvent être dangereuses et nécessitent **un stockage sécurisé et ventilé** pour la sécurité du personnel. Deux armoires sécurisées ventilées seront installées pour les stocker. L'une pourra contenir les acides et l'autre les bases, évitant ainsi un stockage croisé et des risques de réaction. Trois étaient prévues sur les premiers plans, notamment car la CLHP consomme beaucoup de solvants mais le manque de place a conduit à en supprimer une.

2.3.4.2 Sécurité

Pour la sécurité du personnel, deux sorbonnes seront installées afin de permettre la manipulation sous flux aspirant et d'éviter les contaminations.

Le personnel portera des blouses de protection à manches longues lors des manipulations pour éviter les projections.

2.3.5 Organisation

2.3.5.1 Aspects réglementaires

La création, le transfert, la modification ou la suppression d'une pharmacie à usage intérieur sont subordonnés à l'octroi d'une autorisation délivrée par le directeur général de l'agence régionale de santé après avis de la section H représentant les pharmaciens des établissements de santé. De ce fait, **un dossier de demande d'autorisation** a été monté afin d'obtenir l'autorisation de l'Agence Régionale de Santé.

En janvier 2021, le nouveau référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de PUI a été publié. Il reprend les critères évalués pour les activités de PUI (88).

Le dossier qui sera transmis à l'ARS reprend toutes les procédures du plateau de pharmacotechnie, les formations du personnel, les futurs plans et équipements et les modalités de sous-traitance des préparations.

2.3.5.2 Fiches type contrôle

Des fiches de contrôle seront réalisées afin de standardiser les procédés. Actuellement, les procédures de contrôle ne sont pas dans le système documentaire de l'établissement. Il est souhaitable de les intégrer dès que possible, cela permettant une **meilleure gestion du système qualité documentaire et une mise à jour plus régulière.**

Les fiches types de rendu de résultats seront également revues, actuellement elles ne précisent pas la méthode employée par le contrôle et sont remplies à la main par les techniciens. Il serait souhaitable de mettre en place des fiches de contrôles plus complètes reprenant le nom de l'établissement, le service, le nom de la technique, du technicien qui fait l'analyse, le nom du pharmacien qui valide le résultat, le numéro d'ordonnancier, les caractéristiques de la préparation et la méthode analytique.

2.4 Discussion

Le projet de reconstruction permet à la PUI du CHU de Caen de revoir l'organisation du laboratoire de contrôle et d'investir dans des équipements analytiques qui permettront d'être conforme à la réglementation en vigueur.

Les équipements nécessaires ont été passés en revue en prenant en compte leurs possibilités d'analyse, leur prix, et leurs caractéristiques techniques.

L'investissement dans ces nouveaux équipements aura un impact sur l'organisation du plateau de pharmacotechnie et notamment des activités qui y sont liées : nutrition parentérale et préparatoire. Cela permettra au laboratoire de contrôle d'être efficient et conforme à la réglementation pour les contrôles analytiques. Pour la nutrition parentérale, les dosages seront effectués plus rapidement, et permettront un meilleur contrôle des poches avec plus d'éléments dosés. Pour le préparatoire, l'objectif est de réussir à contrôler chaque principe actif en suspensions buvables et en gélules. Le contrôle des eaux pour hémodialyse mis aux normes, permettra un allègement des contrôles mais aussi des dosages faits sur des équipements qualifiés.

Pour les gaz en réseau, le protoxyde d'azote ne sera plus en réseau ce qui simplifiera les contrôles. Seuls l'oxygène et l'air médicinal auront besoin d'être contrôlés ce qui pourra se faire avec l'oxymètre Hopigaz®. Les contrôles seront ainsi conformes à la PE (16,17).

Le contrôle des eaux pour hémodialyse, qui est actuellement fait hebdomadairement alors qu'il pourrait être mensuel, et dont certaines analyses ne sont pas faites selon les méthodes recommandées pourront faire l'objet d'une mise à jour des analyses, permettant un gain de temps et des analyses validées (18). Une sous-traitance restera nécessaire pour le mercure et les matières organiques, mais ces analyses nécessitent des équipements onéreux pour une utilisation mensuelle et trimestrielle, il semble plus pertinent de sous-traiter.

Pour les préparations non stériles, l'acquisition d'une CLHP permettra de faire plus de dosages qu'actuellement et de pouvoir contrôler un maximum de préparations. Cependant le coût d'utilisation de la CLHP est élevé et le développement de méthodes chronophage, le spectrophotomètre d'absorption UV-visible sera toujours utilisé. Des nouvelles méthodes de contrôle devront être développées pour s'adapter aux

changements de pratiques du préparatoire, notamment l'augmentation de l'utilisation des suspensions buvables.

Pour les collyres, la CLHP permettra de contrôler les collyres selon le référentiel de la PE.

Les méthodes analytiques séparatives (CLHP et électrophorèse capillaire) permettront également de mettre en place des études de stabilité (64). Cela permettra de pouvoir réaliser des études avec nos conditions de préparations et de conservation et de collecter des données sur la stabilité des préparations.

Pour les préparations de nutrition parentérale, le contrôle actuel ne comporte que le dosage du potassium et le pH ce qui n'est pas adapté aux recommandations de préparation (40). Avec les équipements prévus, il sera possible de doser les 4 ions majoritaires dans les poches (Na, K, Ca, Mg), le pH et l'osmolarité et donc de sécuriser la qualité de ces préparations.

Le contrôle analytique des préparations cytotoxiques est compliqué à mettre en œuvre sur notre établissement. L'UPC travaillant déjà en flux tendu, il est difficile de mettre en place un contrôle chronophage et qui allongerait la durée d'attente des patients en hospitalisation de jour. Le choix de garder le contrôle gravimétrique a été fait, permettant en plus d'une pré-libération et d'une libération, une sécurisation de la préparation des poches de chimiothérapie sans ajouter de temps à la préparation de la poche.

Les qualifications de chaque équipement et les validations de méthode pour chaque contrôle seront chronophages, alors que l'organisation autour du déménagement prendra aussi du temps. De préférence, les équipements seront acquis avant le déménagement qui aura lieu en début d'année 2023, afin de pouvoir former le personnel et de développer les méthodes en amont. Cependant à ce jour, les équipements demandés ne sont pas validés alors qu'il nous ait demandé de prévoir les futures contraintes de ces équipements (poids, dimensions, temps de formation et de qualification, puissance électrique, raccordement) et les pièces où elles seront disposées.

Les flux ont été pensés pour être adaptés le plus possible à l'activité tout en respectant la séparation du contrôle et de la préparation comme demandée par les BPP.

Le dossier d'autorisation d'ARS nécessite une mise à jour de nombreuses procédures du secteur Pharmacotechnie et permettent également d'être le plus proche possible des demandes des BPP qui devrait être réactualisées en 2021.

Des contraintes de place risquent également de se poser lors du déménagement, la surface disponible pour le laboratoire de contrôle étant presque divisée par trois. Il faudra travailler à l'optimisation du positionnement des équipements et du petit matériel.

Les contraintes du déménagement se posent également déjà, notamment sur le transfert des matières premières dangereuses du laboratoire de contrôle, mais également sur la prévision des temps de qualification. Il a été décidé en amont l'emplacement des équipements et ce qu'il faudrait garder ou jeter de l'ancien laboratoire de contrôle.

CONCLUSION

Dans un but de sécurisation du médicament et d'amélioration continue de la qualité, il est nécessaire de mettre en place des contrôles analytiques sur les préparations préparées par les PUI.

Il est indispensable de sécuriser les étapes du processus de préparation, afin de garantir la qualité de ces préparations. De plus, les BPP demandent de réaliser tout contrôle possible sur les préparations terminées tels que les contrôles de teneur.

Le projet de reconstruction de la PUI du CHU de Caen a permis de se questionner sur les contrôles analytiques réalisés sur chaque type de préparation et sur la mise en place d'un nouveau laboratoire de contrôle. Les eaux pour hémodialyse et les gaz médicaux ont aussi fait l'objet de cette analyse, leurs contrôles étant sous la responsabilité pharmaceutique.

Après une analyse des référentiels en vigueur, un écart entre ce qu'il devrait être fait et ce qui est fait actuellement a été constaté. Une recherche autour des équipements analytiques a été réalisée afin de pouvoir répondre aux besoins de contrôle du secteur Pharmacotechnie et d'être en conformité avec les référentiels. Les équipements retenus permettront de répondre aux contrôles exigés règlementairement, seuls quelques contrôles mensuels et trimestriels seront sous-traités. Ces équipements pourront également être utiles pour la réalisation d'études de stabilité. Cependant, l'achat de ces équipements n'est pas validé.

Ces équipements nécessiteront d'être qualifiés et validés avant d'être utilisés, nécessitant une mobilisation importante du personnel.

Les flux ont été pensés pour être le plus efficient possible, dans des locaux dont le plan a déjà été validé et où la surface disponible est réduite.

L'organisation du déménagement est prévue en amont afin d'identifier les pièces où seront mis les équipements, les matériels à garder, à laisser ou à acheter, de prévoir les dimensions, les qualifications, et les modalités de déménagement.

La mise en place du nouveau laboratoire de contrôle permettra de sécuriser le circuit des préparations, d'être conforme à la réglementation, de faire des dosages avec des méthodes validées sur des appareils qualifiés et pourra également permettre à la PUI de réaliser des études de stabilité in situ et de développer de nouvelles méthodes de contrôle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la Santé Publique. Article L5121-1 [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
2. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Préparation [Internet]. 2007 [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf
3. Code de la Santé Publique. Article L5121-5 [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195/2016-07-17
4. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. Bonnes Pratiques de Préparation - Texte en Enquête Publique. 2019.
5. Directive 2004/10/CE du Parlement Européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques. 2004/10/CE févr 11, 2004.
6. Code de la Santé Publique. Article L5112-1 [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906637/
7. European Pharmacopoeia 10.4. Préface à la 10e édition de la PH EUR [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2019 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/90007F.htm>
8. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Qu'est-ce que la Pharmacopée ? - ANSM [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Pharmacopoee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopoee/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Activites/Pharmacopoee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopoee/(offset)/1)
9. Lehmann H. Le Formulaire national de la Pharmacopée française, au service de la fabrication et du contrôle des préparations officinales. Actualités Pharmaceutiques. mars 2017;56(564):34-6.
10. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. Risques et précautions d'emploi à l'utilisation des gaz médicaux [Internet]. 2012 [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Gaz-a-usage-Medical/Recommandations-d-utilisation/\(offset\)/3](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Gaz-a-usage-Medical/Recommandations-d-utilisation/(offset)/3)
11. Circulaire n°146 du 26 juin 1966 - relative à la réglementation des gaz médicaux et des liquides inflammables dans les établissements de soins publics ou privés.
12. Association Française de Normalisation. NF EN ISO 7396-1. In: Systèmes de distribution de gaz médicaux - Partie 1 : systèmes de distribution de gaz médicaux comprimés et de vide. AFNOR. 2016.

13. Association Française de NORmalisation. FD S 90-155 : Systèmes de distribution pour gaz médicaux comprimés et vide — Compléments pour la conception et la réception. In: AFNOR. 2016.
14. Direction Générale de la santé. Circulaire DGS/3A/667 bis relative à la distribution des gaz à usage médical et à la création d'une commission locale de surveillance de cette distribution. oct 10, 1985.
15. European Pharmacopoeia 10.4. Azote (protoxyde d') [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-4/content/10-4/0416F.htm?highlight=on&terms=azote%20%28protoxyde&terms=protoxyde%20d%E2%80%99azote&terms=d%E2%80%99azote&terms=l%E2%80%99azote>
16. European Pharmacopoeia 10.4. Oxygène [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2010 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-4/content/10-4/0417F.htm>
17. European Pharmacopoeia 10.4. Air médicinal [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2009 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-4/content/10-4/1238F.htm>
18. European Pharmacopoeia 10.4. Solutions concentrées pour hémodialyse [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2009 [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10-2/1167F.htm?highlight=on&terms=solutions&terms=h%C3%A9modialyse>
19. Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 du 20 juin 2000 relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux [Internet]. juin 20, 2020. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2000/00-29/a0292111.htm>
20. European Pharmacopoeia 10.4. Capsules [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2018 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/0016F.htm>
21. European Pharmacopoeia 10.4. 2.9.5. Uniformité de masse des préparations unidoses [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2008 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10-2/20905F.htm>
22. European Pharmacopoeia 10.4. 2.9.6. Uniformité de teneur des préparations unidoses [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2017 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10-2/20906F.htm>
23. European Pharmacopoeia 10.4. Préparations liquides pour usage oral [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2018 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/0672F.htm>
24. Meyers R, Thackray J, Matson K, McPherson C, Lubsch L, Hellinga R, et al. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. 2020;25(3):175-91.

25. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. Liste des Excipients à Effet Notoire [Internet]. 2020 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b59ff64135b0dd067534b92dbbba1217.pdf
26. Committee on Drugs. « Inactive » Ingredients in Pharmaceutical Products: Update (Subject Review). PEDIATRICS. 1997;99(2):268-78.
27. Nahata MC. Safety of « inert » additives or excipients in paediatric medicines. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2009;94(6):F392-3.
28. Corre C, Dalvai J, Dampfhoffer M, Lamberlin M, Terrasson R. Les parabens : quelle problématique pour la Santé Publique ? [Internet]. Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique; [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/22719410-Les-parabens-quelle-problematique-pour-la-sante-publique.html>
29. Joint Expert Committee on Food Additives, éditeur. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Geneva: World Health Organization; 2008. 471 p. (WHO food additives series).
30. Rasmussen LF, Ahlfors CE, Wennberg RP. The effect of paraben preservatives on albumin binding of bilirubin. The Journal of Pediatrics. sept 1976;89(3):475-8.
31. Organisation Mondiale de la Santé / Organisation des Nations Unies pour l'Agriculture et l'Alimentation. 79ème Réunion du Comité Mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) - 47ème session. 2015.
32. European Pharmacopoeia 10.4. Préparations semi-solides pour usage cutané [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2010 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/0132F.htm>
33. European Pharmacopoeia 10.4. Préparations ophtalmiques [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2008 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/1163F.htm>
34. Dossier du CNHIM. Préparations hospitalières ophtalmiques : fabrications et utilisations thérapeutiques. In: Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. 2012. (XXXIII; vol. 1).
35. Roulet M. Indications et contre-indications de la nutrition parentérale totale chez l'adulte en milieu hospitalier. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1999;13:16s-8s.
36. Dall'Osto H, Simard M, Delmont N, Mann G, Hermitte M, Cabrit R, et al. Nutrition parentérale : indications, modalités et complications. EMC - Hépatogastroenterologie. 2005;2(3):223-48.
37. Haute Autorité de Santé. Nutrition parentérale en néonatalogie - Recommandations de bonne pratique [Internet]. 2018 [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-20-17_917.pdf

38. La Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Leverve X, Cano N, et al. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer-Verlag France, Paris; 2007 [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7>
39. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* mars 2014;38(3):334-77.
40. Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R, et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 1 janv 2005;19(1):30-55.
41. Code de la Sécurité sociale. Article L-162-22-7 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000041396752/2019-12-28/>
42. Décret n° 2017-584 du 20 avril 2017 fixant les modalités d'application du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins. 2017-584 avr 20, 2017.
43. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.25. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2020 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20225F.htm>
44. Université de la Sorbonne. Techniques spectroscopiques [Internet]. Biologie et Multimédia - UFR des Sciences de la Vie. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/spectro/C1.html>
45. Chouquet T, Morand K, Benoît G. Mise en place du contrôle analytique des préparations de chimiothérapies injectables de faible volume [Internet]. GERPAC. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/mise-en-place-du-contrôle-analytique-des-préparations-de-chimiothérapies-injectables-de-faible-volume>
46. Grignon C, Zahaf F, Dermu M, Rouillon S, Dupuis A. Contrôle analytique des préparations hospitalières et magistrales par le QC Prep®. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* juin 2014;49(2):e128-9.
47. Feutry F, Exquis A, Falaschi L, Guichard N, Odou P, Bonnabry P, et al. Evaluation d'un nouveau système de contrôle qualité des chimiothérapies par spectrophotométrie UV-visible (DrugLog®) [Internet]. GERPAC. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/évaluation-d-un-nouveau-système-de-contrôle-qualité-des-chimiothérapies-par-spectrophotométrie-uv-visible-druglog-r>
48. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.24. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2021 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20224F.htm>
49. Le Roch G. Etude de faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéonumérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie à usage intérieur de

l'institut universitaire du cancer de Toulouse. [Toulouse]: Université de Bordeaux - UFR des Sciences Pharmaceutiques; 2016.

50. Camut A. Mise en place du contrôle terminal des préparations d'anticancéreux injectables par spectrométrie UV-visible-IRTF, Multispec® à l'Unité de Pharmacie Clinique et Cancérologique de l'Hôpital Bon Secours de Metz: Aspects analytiques et organisationnels [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]: Université Henri Poincaré - Nancy I; 2009.
51. Bourget P, Amin A, Moriceau A, Cassard B, Vidal F, Clement R. La Spectroscopie Raman (SR): un nouvel outil adapté au contrôle de qualité analytique des préparations injectables en milieu de soins. Comparaison de la SR aux techniques CLHP et UV/visible-IRTF appliquée à la classe des anthracyclines en cancérologie. *Pathologie Biologie*. déc 2012;60(6):369-79.
52. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M. Contrôle rapide et fiable des préparations de chimiothérapies à base d'anticorps monoclonaux à l'aide de l'automate Multispec®. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mai 2010;68(3):163-77.
53. Le Pogam P. Analyses de lichens par spectrométrie de masse : déréplication et histolocalisation [Thèse universitaire]. [Rennes]: Université Rennes 1; 2016.
54. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.48. Spectroscopie Raman [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2016 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20248F.htm>
55. Barin B, Fayad N, Rochard S, Baumgartner P. Spectre RAMAN : premier pas vers une méthode simple (sans échantillon, sans destruction) de contrôle des préparations d'anticancéreux? [Internet]. GERPAC. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/spectre-raman-premier-pas-vers-une-methode-simple-sans-echantillon-sans-destruction-de-contrôle-des-preparations-d-anticancereux>
56. Amin A, Merlette C, Vidal F, Troude P, Corriol O, Bourget P. La spectroscopie Raman appliquée au contrôle de qualité analytique des médicaments injectables : évaluation technique et économique versus CLHP et UV/visible-IRTF. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. juin 2014;49(2):e23.
57. Laboratoire de Chimie analytique - Faculté de médecine d'Alger. Spectrométries d'absorption et d'émission atomique [Internet]. 2016 [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm2an16_chimie_anal_saa_sea.pdf
58. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.23. Spectrométrie d'absorption atomique [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2008 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20223F.htm>
59. Bonnabry P, Fleury S. Contrôle des préparations : place des nouveaux outils analytiques. Application à la nutrition parentérale. In: SFPC. Bordeaux; 2012 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/ens/conferences/OutilsAnalytiquesTPN_SFPC12.pdf

60. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.22. Spectrométrie d'émission atomique [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2008 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20222F.htm>
61. Vandewoestyne S, Lebreton V, Olivier E, Thomaré P. Contrôles des mélanges de nutrition parentérale par spectromètre à émission optique couplé à un plasma induit : influence des protéines sur le dosage des électrolytes [Internet]. GERPAC. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/contrôles-des-melanges-de-nutrition-parenterale-par-spectrometre-a-emission-optique-couple-a-un-plasma-induit-influence-des-protéines-sur-le-dosage-des-electrolytes>
62. Vandewoestyne S, Sémély D, Desbougues JB, Roussin F, Ramjaun Z, Tafani M. Spectromètre à émission optique couplé à un plasma induit : Application aux contrôles physicochimiques des mélanges de nutrition parentérale [Internet]. GERPAC. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/spectrometre-a-emission-optique-couple-a-un-plasma-induit-application-aux-contrôles-physicochimiques-des-melanges-de-nutrition-parenterale>
63. Wileczek A, Egot J, Georgel C, Bulcourt S, Dautel D. Spectrométrie d'émission atomique à plasma micro-onde : notre nouvelle méthode de dosage des ions dans les poches de nutrition parentérale pédiatrique [Internet]. GERPAC. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/spectrometrie-d-emission-atomique-a-plasma-micro-onde-notre-nouvelle-methode-de-dosage-des-ions-dans-les-poches-de-nutrition-parenterale-pediatrique>
64. Gerpac / SFPC. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. In 2013 [cité 21 janv 2021]. p. 74. Disponible sur: <https://www.gerpac.net/plateforme/mod/url/view.php?id=9>
65. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.27. Chromatographie sur couche mince [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2008 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10-2/20227F.htm?highlight=on&terms=chromatographie>
66. Berge-Bouchara C, Hergli M, Olivier E. Contrôle des préparations hospitalières et magistrales : quelles pratiques dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2017;52(1):26-32.
67. Mathaut S, Bordenave J, Fratta A, Benoit G. Contrôle qualité des préparations hospitalières : bilan de la production de gélules d'un hôpital pédiatrique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2006;64(1):44-51.
68. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. juill 2009;49(5):1213-20.
69. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.47. Électrophorèse capillaire [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2010 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10-2/20247F.htm>

2/20247F.htm?highlight=on&terms=%C3%A9lectrophor%C3%A8se&terms=%C3%A9lectrophor%C3%A8se%20capillaire&terms=capillaire&terms=l%27%C3%A9lectrophor%C3%A8se%20capillaire&terms=d%27%C3%A9lectrophor%C3%A8se%20capillaire&terms=l%27%C3%A9lectrophor%C3%A8se&terms=d%27%C3%A9lectrophor%C3%A8se

70. Wynsep. Électrophorèse capillaire : principe [Internet]. Wynsep. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <http://wynsep.com/support/theorie-de-l-electrophorese-capillaire/>
71. Nussbaumer S, Fleury-Souverain S, Bouchoud L, Rudaz S, Bonnabry P, Veuthey J-L. Determination of potassium, sodium, calcium and magnesium in total parenteral nutrition formulations by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. oct 2010;53(2):130-6.
72. Antonot M, Pellen C, Dubegny C, Boivin PN, Lester MA. Retour d'expérience sur la mise en place d'une méthode de dosage par électrophorèse capillaire des mélanges de nutrition parentérale [Internet]. GERPAC. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/retour-d-experience-sur-la-mise-en-place-d-une-methode-de-dosage-par-electrophorese-capillaire-des-melanges-de-nutrition-parenterale>
73. Guichard N, Ogereau M, Falaschi L, Rudaz S, Schappler J, Bonnabry P, et al. Utilisation de l'électrophorèse capillaire pour l'analyse d'agents anticancéreux contenus dans des chimiothérapies produites en milieu hospitalier [Internet]. GERPAC. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/utilisation-de-l-electrophorese-capillaire-pour-l-analyse-d-agents-anticancereux-contenus-dans-des-chimiotherapies-produites-en-milieu-hospitalier>
74. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.35. Osmolalité [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2009 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20235F.htm>
75. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.3. Détermination potentiométrique du pH [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2016 [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20203F.htm>
76. Mettler Toledo. WebSéminaire - Bonnes Pratiques d'électrochimie. 2021.
77. European Pharmacopoeia 10.4. 2.2.15. Point de fusion - méthode au tube capillaire ouvert [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2008 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10-2/20215F.htm?highlight=on&terms=point&terms=point%20de%20fusion&terms=de>
78. European Pharmacopoeia 10.4. 2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2018 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20614F.htm>

79. Université de Bordeaux. Contrôles microbiologiques en industrie pharmaceutique - Essai des endotoxines bactériennes [Internet]. 2016 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: http://untori2.crihan.fr/unspf/2016_bordeaux_P1602_controlemicrobiologique/co/M7_Essai_des_endotoxines_bacteriennes.html
80. European Pharmacopoeia 10.4. 2.6.1. Stérilité [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2011 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/default/20601F.htm>
81. CHU de Caen. Chiffres clés 2019 [Internet]. 2021 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-caen.fr/page.php?idpage=46>
82. European Pharmacopoeia 10.4. 2.7.2 Titrage microbiologique des antibiotiques [Internet]. Direction Européenne de la Qualité du Médicament; 2020 [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-3/content/10-3/20702F.htm?highlight=on&terms=titrage&terms=titrage%20microbiologique%20des&terms=des&terms=d%C3%AAs&terms=titrage%20microbiologique&terms=microbiologique>
83. Tollec S, Touzin K, Martin B, Forest JM, Hildgen P, Lebel D, et al. Étude pilote portant sur la concordance entre l'osmolarité calculée et l'osmolalité mesurée des solutions d'alimentation parentérale. *Pharmactuel*. 2010;43(2):7.
84. Pereira-da-Silva L, Virella D, Henriques G, Rebelo M, Serelha M, Videira-Amaral J. A simple equation to estimate the osmolarity of neonatal parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. janv 2004;28(1):34-7.
85. International Standardization Organisation. ISO 9000:2015. In: Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/54/45481.html>
86. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Guide de validation des méthodes d'analyses [Internet]. 2015 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES_GuideValidation.pdf
87. Code de la Santé Publique. Article L5126-3 : Pharmacies à usage intérieur [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171372/>
88. Ordre National des Pharmaciens. Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur [Internet]. 2021 [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/539231/2457639/version/1/file/referentiel-PUI-web.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Matières premières stockées au laboratoire de contrôle

Matières premières	Etat	Dangerosité
Acétone	Liquide	Inflammable, Irritant
Ammoniaque 20%	Liquide	Irritant, corrosif, danger pour l'environnement
Ammoniaque 25%	Liquide	Irritant, corrosif, danger pour l'environnement
Chlorure d'ammonium	Poudre	Toxique, irritant
Nitrate de potassium 50%	Liquide	Comburant
Acide chlorhydrique fumant 37%	Liquide	Toxique, irritant, corrosif
Nitrate de plomb	Poudre	Irritant, Cancérogène, Tératogène, danger pour l'environnement
Thioacétamide	Poudre	Irritant, Cancérogène, Tératogène
Nitrate de potassium	Poudre	Comburant
Acétate d'ammonium	Poudre	RAS
Hydroxyde de sodium 1N	Liquide	Corrosif
Glycérol 95%	Liquide	RAS
Permanganate de potassium	Liquide	Danger pour l'environnement
Mercure iodide	Poudre	Toxique, Cancérogène, Tératogène, danger pour l'environnement
Sodium fluorure	Poudre	Toxique
Acide lactique	Liquide	Irritant, Corrosif
Ether	Liquide	Inflammable
EDTA	Poudre	RAS
Chlorure Zinc	Poudre	Corrosif, toxique, irritant, danger pour l'environnement
Mercure chlorure	Poudre	Corrosif, Toxique, Cancérogène, Tératogène, Danger pour l'environnement
Eriochrome	Poudre	Toxique, irritant, danger pour l'environnement
Phosphate potassium dihydrogène	Poudre	RAS
N,N diethyl 1-4 phenylene diammonium sulfate	Poudre	Toxique, irritant
Acide sulfurique 95%	Liquide	Corrosif
Sodium hydroxyde phosphate	Poudre	Corrosif
Potassium iodide	Poudre	Tératogène
Acide orthophosphorique 85 %	Liquide	Corrosif

Ammonium iron (III)sulfate dodecahydrate	Poudre	Toxique, irritant
Ammonium thiocyanate 0,1 N	Liquide	RAS
Calcium carbonate	Poudre	RAS
Acétate de sodium	Poudre	RAS
Acide chlorhydrique 32%	Liquide	Corrosif, toxique, irritant
Acide nitrique 68%	Liquide	Comburant, corrosif
Acide acétique glacial 95%	Liquide	Inflammable, corrosif
Acide chlorhydrique 5 %	Liquide	RAS
Trioxyde d'arsenic	Poudre	Corrosif, Toxique, Cancérogène, Tératogène, Danger pour l'environnement
Acide citrique	Poudre	Irritant
Anhydre acétique	Liquide	Inflammable, corrosif, toxique, irritant
Hydroxyde de sodium 20%	Liquide	Corrosif
Sodium thiosulfate 0,1 N	Liquide	RAS
Iodate de potassium	Poudre	Comburant, irritant
Potassium iodure 10%	Liquide	RAS
Phénol	Poudre	Corrosif, Toxique, Cancérogène, Tératogène, Danger pour l'environnement
Dithizone	Poudre	Irritant
Nitrate de lanthane	Poudre	Comburant, corrosif
Chlorure de baryum	Poudre	Toxique
Acide succinique	Poudre	Toxique, irritant
Tétrachlorure de carbone	Liquide	Toxique, Cancérogène, Tératogène
Sulfate de potassium	Poudre	RAS
Méthanol	Liquide	Inflammable, Toxique, Cancérogène, Tératogène
Ethanol absolu	Liquide	Inflammable
Acide chlorhydrique 0,1 N	Liquide	RAS
Hydroxyde de sodium 0,1 N	Liquide	RAS
Phénophatléine	Liquide	Cancérogène, Tératogène
Sodium métapériodate	Poudre	Comburant, corrosif, cancérogène, tératogène, danger pour l'environnement
Hydroxyde de sodium pastilles	Solide	Corrosif
Nitrate de sodium	Poudre	Comburant, Irritant
N-Nethylène diamine dihydrochloride	Poudre	Irritant
Zink coarse	Poudre	Danger pour l'environnement
Sodium dihydrogénophosphate	Poudre	RAS
Phénanthroline	Poudre	Toxique, danger pour l'environnement

Sodium nitrite	Poudre	Comburant, Toxique, Danger pour l'environnement
Rouge de phénol	Liquide	RAS
Chromate de potassium	Liquide	Cancérogène, Tératogène, irritant, danger pour l'environnement
Dichromate de potassium	Liquide	Comburant, Toxique, Danger pour l'environnement, corrosif, cancérogène, tératogène
Hélianthine	Liquide	RAS
Bleu de bromothymol	Liquide	RAS
Cristal violet	Liquide	Irritant, Cancérogène, Tératogène, danger pour l'environnement, corrosif
Rouge de méthyl	Liquide	Inflammable, Irritant
Naphtalbenzéine	Liquide	RAS
Ferroïne	Liquide	Danger pour l'environnement



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE



Faculté des Sciences Pharmaceutiques

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

MISE EN PLACE D'UN LABORATOIRE DE CONTROLE DANS LE CADRE DE LA
RECONSTRUCTION D'UNE PUI

Résumé

Les préparations réalisées dans les pharmacies à usage intérieur sont nécessaires pour répondre aux besoins spécifiques de certains patients, notamment en pédiatrie. Elles peuvent être très diversifiées, à la fois sur leurs formes galéniques, leurs indications et leurs principes actifs. Le contrôle analytique est une étape permettant de sécuriser le circuit des préparations et qui est demandé par les Bonnes Pratiques de Préparation. Le contrôle des eaux pour hémodialyse et des gaz à usage médicaux est également sous la responsabilité pharmaceutique. Ce travail vise à décrire la mise en place d'un laboratoire de contrôle dans le cadre de la reconstruction de la pharmacie à usage intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Caen. Les différents éléments pris en compte sont les équipements analytiques à acquérir qui permettront le contrôle des différentes préparations, la gestion du personnel, des flux, l'organisation, le stockage des réactifs, les futurs locaux ainsi que le déménagement.

TITLE

ESTABLISHMENT OF A CONTROL LABORATORY DURING THE RECONSTRUCTION
OF A HOSPITAL PHARMACY

Summary

The preparations made in hospital pharmacies are necessary to answer specific needs of certain patients, especially in pediatrics. They can be very diverse, both in their galenic form, their indications and their active ingredients. Analytical control is a step allowing to secure the preparation circuit and which is required by the Good Preparation Practices. The control of water for hemodialysis and gases for medical use is also under the pharmaceutical responsibility. This work aims to describe the establishment of a control laboratory as part of the reconstruction of the pharmacy of the University Hospital of Caen. The various elements taken into account are the analytical equipment to be acquired which will allow the control of the various preparations, the management of personnel, flows, the organization, the storage of chemicals, the future locals as well as the move.

Mots-clés

Préparations pharmaceutiques, Contrôles de préparations, Techniques de chimie analytique
