

ANNÉE 2019 N° 50

THÈSE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Thomas ALLIOT

-----

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2019

|                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Quels contrôles de la qualité et de la traçabilité mettre en place pour sécuriser le circuit de<br/>gestion des chimiothérapies anticancéreuses préparées à l'hôpital ?<br/>Etat des lieux des systèmes commercialisés ou émergents</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Président du jury :**

Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur des Universités, Université de Nantes PH ICO

**Directeur de thèse :**

Monsieur Patrick THOMARE, Pharmacien PH MAST, CHU de Nantes

**Membres du jury :**

Monsieur Patrick THOMARE, Pharmacien PH MAST, CHU de Nantes  
Madame Clémentine FRONTEAU, Pharmacien PH Contractuel, CHU de Nantes  
Monsieur Pierre-Nicolas BOIVIN, Pharmacien Assistant Spécialiste, CHU de Rennes

## Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Patrick Thomaré qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail de thèse, pour son investissement, ses conseils et sa disponibilité pour m'accompagner dans mon travail. J'ai particulièrement apprécié redécouvrir ce domaine de la pharmacie clinique à travers sa vision experte du secteur, la passion pour son métier et son professionnalisme que je m'attacherai à suivre.

Un grand merci à Clémentine pour son implication et ses précieux conseils. Son dynamisme et ses encouragements ont été de vrais moteurs dans mon travail que je suis fier d'avoir réalisé à ses côtés.

Je remercie Monsieur Jean-Marie Bard qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je retiendrai sa disponibilité et sa bienveillance auprès des étudiants pendant mes années à la faculté de Nantes.

Je suis très reconnaissant à Monsieur Pierre-Nicolas Boivin de me faire le plaisir de se déplacer de Rennes pour éclairer la discussion de son expertise et de son regard critique sur le sujet.

A mes parents et à mes frères, pour leur soutien et leur rôle si important dans mes réussites.

A mes grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines, pour leur présence qui m'est si chère.

A Inès pour son soutien indéfectible et sa patience ; avec tout mon amour.

A tous mes amis ; en particulier Mathieu et Victor pour leur fidélité durant ces années de pharmacie.

Enfin je remercie Andrew Sluggett et l'équipe de CPIE pour leur accueil et pour l'expérience professionnelle et humaine, qui m'a inspiré jusque dans la rédaction de cette thèse.

## Table des matières

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Remerciements .....                                                                | 1  |
| Lexique .....                                                                      | 4  |
| Introduction .....                                                                 | 6  |
| 1. Les chimiothérapies en France .....                                             | 9  |
| 1.1. Définition du cancer .....                                                    | 9  |
| 1.2. Prise en charge des cancers .....                                             | 10 |
| 1.3. Enjeux de la reconstitution des chimiothérapies injectables à l'hôpital ..... | 13 |
| 1.3.2. Aspects réglementaires .....                                                | 14 |
| 1.3.3. Nature des produits reconstitués .....                                      | 15 |
| 1.3.4. Sécurité pour le patient .....                                              | 16 |
| 1.3.5. Sécurité pour le personnel et pour l'environnement .....                    | 19 |
| 1.3.6. Répondre à la demande croissante .....                                      | 20 |
| 1.3.7. Enjeux économiques .....                                                    | 22 |
| 2. Exemple de l'unité de Pharmacie Clinique Oncologique du CHU de Nantes ...       | 24 |
| 2.1. Présentation .....                                                            | 24 |
| 1.1.1. Circuit de préparation d'une chimiothérapie injectable .....                | 26 |
| 2.2. Certification .....                                                           | 28 |
| 2.3. Etapes de préparation et analyse de risques .....                             | 29 |
| 3. Méthodes de contrôle de la qualité .....                                        | 35 |
| 3.1. Méthodes de contrôle « per-process » .....                                    | 35 |
| 3.1.1. Doubles contrôles visuels .....                                             | 35 |
| 3.1.2. Méthodes gravimétriques .....                                               | 38 |
| 3.2. Méthodes de contrôle « post-process » finaux .....                            | 42 |
| 3.2.1. Contrôles analytiques .....                                                 | 42 |
| 3.2.1.1. Spectrophotométrie .....                                                  | 43 |
| 3.2.1.1.1. Spectrophotométrie UV-Visible .....                                     | 44 |
| 3.2.1.1.2. Spectrophotométrie infrarouge .....                                     | 47 |
| 3.2.1.1.3. Spectroscopie Raman .....                                               | 49 |
| 3.2.2. Chromatographie .....                                                       | 51 |
| 3.2.2.1. Chromatographie liquide haute performance (CLHP) .....                    | 51 |
| 3.2.2.2. Chromatographie sur couche mince haute performance .....                  | 53 |

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.2.3. Injection en flux continu : FIA (« Flow Injection Analysis »)..... | 54 |
| 3.3. Contrôles vidéo.....                                                   | 55 |
| 3.4. Robots et automates.....                                               | 60 |
| 3.5. Dose banding.....                                                      | 63 |
| 4. Méthodes de traçabilité des préparations .....                           | 65 |
| 4.1. La traçabilité matérielle et digitale .....                            | 65 |
| 4.2. Codes-barres .....                                                     | 65 |
| 4.3. Puces RFID.....                                                        | 69 |
| 5. Etude exploratoire. Discussion.....                                      | 71 |
| 5.1. Comparatif des méthodes existantes.....                                | 71 |
| 5.2. Travail exploratoire .....                                             | 73 |
| 5.2.1. Présentation .....                                                   | 73 |
| 5.2.2. Contrôle de la qualité.....                                          | 75 |
| 5.2.3. Traçabilité.....                                                     | 79 |
| 5.2.4. Sous-Traitance .....                                                 | 81 |
| 5.2.5. Essais Cliniques.....                                                | 83 |
| 5.2.6. Evolutions du secteur.....                                           | 84 |
| 5.2.7. Projet Oncotrace .....                                               | 88 |
| 5.3. Discussion.....                                                        | 95 |
| Conclusion.....                                                             | 97 |
| Bibliographie .....                                                         | 99 |

## Lexique

5-FU : 5-Fluorouracile

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CHG : Centre Hospitalier Général

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CH : Centre Hospitalier

CHG : Centre Hospitalier Général

CHD : Centre Hospitalier Départemental

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DCV : Double Contrôle Visuel

DLU : date limite d'utilisation

ESPIC : Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif

ETP : Equivalent Temps Plein

FIA : Flow Injection Analysis

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HAD : Hospitalisation A Domicile

HC : Hospitalisation Conventionnelle

HDJ : Hospitalisation de Jour

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IR : Infrarouge

IRTF : Spectrophotomètre à transformée de Fourier

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

IV : Intraveineux

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SMQ : Système de Management de la Qualité

UPA/UPC : Unité de Préparation de médicaments Anticancéreux/Cytotoxiques stériles

UPCO : Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

URC : Unité de Reconstitution Centralisée

UV : Ultraviolet

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

## Introduction

Une étude publiée en 2014 par la prestigieuse revue The Lancet a cherché à analyser la performance des systèmes de santé de 67 pays, notamment dans la qualité de la prise en charge des cancers, en comparant le taux de survie à 5 ans des patients cancéreux de 1995 à 2009. Cette publication place la France parmi les pays présentant les meilleurs résultats en termes de dépistage et de traitement du cancer. Ce résultat est dû à plusieurs facteurs comme des mesures de prévention, des campagnes d'information et de prise en charge de dépistage organisé, ou encore la qualité de l'offre de soins.<sup>1</sup> Les politiques de santé publique jouent en effet un rôle important dans la prévention et le dépistage des cancers : plan cancer 2014-2019, lutte contre le tabagisme, généralisation du programme national de dépistage des cancers du col de l'utérus, colorectal ou encore du sein, prise en charge des tests de dépistage. L'évolution des techniques de dépistage augmente *de facto* l'incidence des cancers en France, toutefois la politique préventive de santé publique promue par les différents plans cancer, la maîtrise des protocoles de traitement et l'arrivée de stratégies innovantes permettent une diminution du taux de mortalité standardisée sur l'âge.<sup>2</sup> L'institut National du Cancer et l'ANSM ont anticipé par exemple l'arrivée des nouvelles cellules thérapeutiques de type CAR-T (modification génétique qui modifie les cellules lymphoïdes du patient pour qu'elles détruisent spécifiquement, par effet immunologique, les cellules cancéreuses) en participant à leur développement, leur arrivée sur le marché en qualité de médicament et leur utilisation maintenant encadrée au sein de centres utilisateurs labellisés, dont le CHU Nantes fait partie.<sup>3</sup>

Les hôpitaux et centres de soins spécialisés habilités dans le cancer doivent donc augmenter leur capacité d'accueil, de prise en charge tout en garantissant une qualité optimale des soins, des opérations de préparation, contrôles et d'administration de médicaments à très haut risque iatrogène. Les chimiothérapies représentent encore à ce jour un pilier important dans le domaine de l'onco-hématologie, et le développement de thérapies novatrices telles que l'immunothérapie augmente encore la diversité des traitements disponibles et donc leurs techniques et contraintes de préparation. Par ailleurs, l'avènement de doses standards (« dose banding ») de chimiothérapies et d'immunothérapies ouvre le champ à des fabrications anticipatoires et donc à des méthodes de fabrications plus performantes impliquant notamment la robotique et des contrôles automatisables. Par ailleurs, l'importante recherche fondamentale et clinique dans le domaine de la cancérologie conduit à une augmentation constante du nombre

d'essais thérapeutiques avec des exigences de sécurité et de traçabilité spécifiques qui incitent les pharmaciens hospitaliers à faire évoluer leurs pratiques professionnelles.

Ces médicaments injectables à très haut risque iatrogène nécessitent la mise en place d'un système d'assurance qualité garant d'une sécurité de préparation, de dispensation et d'administration protégeant le patient mais aussi le personnel manipulant ainsi que le personnel soignant. Afin d'assurer la stérilité, la qualité et la sécurité requises, la production de ces préparations a été réglementairement centralisée au sein des pharmacies hospitalières possédant les infrastructures et dispositifs tels que définies dans les bonnes pratiques de fabrication et de bon usage du médicament (hottes à flux laminaires ou isolateurs placés au sein de ZAC dédiées), sous responsabilité d'un pharmacien.

La centralisation de ces préparations oblige ces unités à une constante préoccupation en matière de qualité, dont l'un des fondamentaux est l'amélioration continue inspirée des principes de Deming. Normes opposables et démarches de certification volontaristes contribuent à démontrer que les objectifs de qualité assignés en matière de sécurité et de maîtrise des procédés sont en très grande partie atteints.

Or chaque établissement est libre du choix de sa méthode tant qu'elle assure la qualité nécessaire à ces traitements, tout en respectant les normes, bonnes pratiques et réglementations en vigueur. Aujourd'hui les principales techniques utilisées dans les hôpitaux pour le contrôle des préparations de chimiothérapies stériles sont le double contrôle visuel, les méthodes analytiques post-production, la gravimétrie, ou encore les récentes méthodes de monitoring par vidéo « per process ». Dans la première partie de ce travail nous nous attacherons à en assurer la description, puis nous les comparerons et préciserons à quels besoins chacune d'elles répond, mais également quelles en sont les limites.

Afin de réaliser un état des lieux des différentes techniques de contrôle et traçabilité actuellement utilisées, et pour comprendre à quelles problématiques sont confrontées les unités de reconstitution, nous rapporterons dans une seconde partie de ce travail les résultats d'une étude conduite à partir d'un questionnaire que nous avons élaboré et envoyé dans différents centres hospitaliers en France. A la lumière des données colligées, nous relèverons les principaux critères sur lesquels des pistes d'amélioration restent possibles.

Cette démarche s'inscrit dans la politique d'amélioration continue de la qualité portée par l'équipe pharmaceutique de l'UPCO du CHRU de Nantes et encouragée par les autorités réglementaires de tutelle dans le domaine de la cancérologie. En effet, les pharmacies à usage intérieur cherchent la meilleure approche pour garantir qualité et traçabilité optimales, par l'association de différentes méthodes complémentaires, et/ou par la mise au point d'innovations. C'est notamment l'une des ambitions de l'équipe pharmaceutique du CHU de Nantes, qui travaille depuis plusieurs années sur la mise en œuvre opérationnelle du projet collaboratif « Oncotrace ». Grâce à leur expérience, et en collaboration avec d'autres professionnels de santé et des industriels, les pharmaciens de l'unité souhaitent tirer parti des avantages du contrôle qualité offert par un système gravimétrique ou de contrôles vidéo, couplé à une solution de traçabilité complète permise par la technologie « RFID ». A l'aune des différents systèmes de contrôle actuellement disponibles sur le marché français, nous tenterons d'évaluer la faisabilité et les avantages que représenteraient une telle solution déployée à l'échelle du CHRU de Nantes.

## 1. Les chimiothérapies en France

### 1.1. Définition du cancer

Le Cancer est une maladie qui se caractérise par la multiplication anarchique de cellules de l'organisme. A cause de la survenue d'une ou plusieurs mutations spécifiques, celles-ci échappent au contrôle bloquant le développement de cellules anormales, ce qui aboutit à la formation d'une tumeur qui va croître indéfiniment. Les cellules cancéreuses montrent en effet une indépendance vis-à-vis des signaux antiprolifératifs, une disparition du mécanisme d'apoptose, une capacité d'angiogenèse augmentée afin d'apporter une irrigation suffisante à la tumeur, et un fort pouvoir invasif, pouvant se traduire par l'existence de micro-métastases évoluant à bas bruit voire de métastases cliniques se disséminant dans d'autres organes.<sup>4</sup> La figure 1 illustre ce mécanisme.

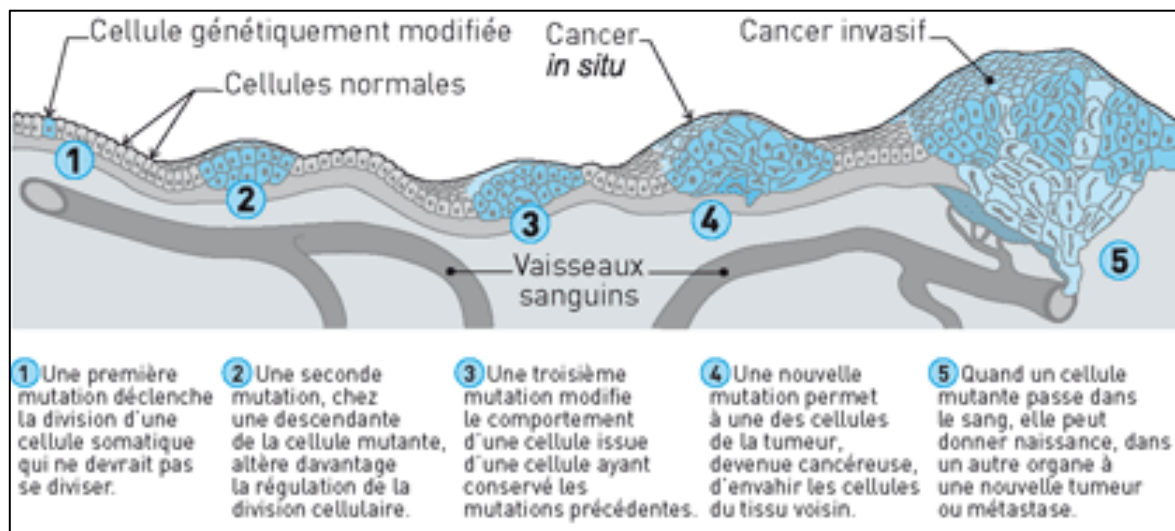


Figure 1 : Mécanismes schématisques de développement d'une tumeur <sup>5</sup>

Selon le cycle des cellules composant les tumeurs, toutes n'ont pas les mêmes caractéristiques, ce qui rend une tumeur complexe dans sa composition et son évolution. Ainsi, il existe différentes stratégies thérapeutiques selon la taille, la localisation, et la nature de ces dernières.

## 1.2. Prise en charge des cancers

Le traitement des cancers repose sur trois principales approches thérapeutiques, souvent combinées entre elles : la chirurgie, la radiothérapie, et les traitements médicamenteux, représentés en majorité par les chimiothérapies. Le tableau 1 montre la répartition de ces prises en charge en milieu hospitalier.

| Type de prise en charge                                  | Séances   |         | Hospitalisations ambulatoires |         | Hospitalisations conventionnelles |         | Total     |         |
|----------------------------------------------------------|-----------|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|-----------|---------|
|                                                          | Nb        | %       | Nb                            | %       | Nb                                | %       | Nb        | %       |
| Chimiothérapie                                           | 2 306 607 | 51,5 %  | 7 243                         | 1,0 %   | 249 142                           | 17,0 %  | 2 562 992 | 38,6 %  |
| Radiothérapie du secteur public et privé non commercial* | 1 936 329 | 43,2 %  | 2 509                         | 0,4 %   | 42 330                            | 2,9 %   | 1 981 168 | 29,8 %  |
| Chirurgie                                                | -         | -       | 118 499                       | 16,9 %  | 435 758                           | 29,8 %  | 554 257   | 8,3 %   |
| dont motivée par le cancer                               | -         | -       | 99 773                        |         | 338 523                           |         | 426 067   |         |
| dont non motivée par le cancer                           | -         | -       | 18 726                        |         | 97 708                            |         | 114 028   |         |
| Soins palliatifs                                         | 6 966     | 0,2 %   | 8 126                         | 1,7 %   | 130 846                           | 9,0 %   | 148 756   | 2,3 %   |
| Autres prises en charge                                  | 256 220   | 5,7 %   | 563 668                       | 80,6 %  | 639 627                           | 43,8 %  | 1 435 675 | 22,2 %  |
| Total **                                                 | 4 476 876 | 100,0 % | 699 456                       | 100,0 % | 1 461 038                         | 100,0 % | 6 637 370 | 100,0 % |

\* Analyse à partir de la base PMSI hors radiothérapie du secteur privé commercial et cabinets libéraux  
 \*\*une séance ou séjour peut être classé dans plusieurs modes de prise en charge, ne pas faire la somme des modes de prise en charge  
 Source : Bases PMSI MCO 2014  
 Traitement : INCa 2016

Tableau 1 : Volume d'activité hospitalière - Répartition des séances et séjours par types de traitement du cancer (Institut National du Cancer 2016)

La chirurgie, dans le cas des tumeurs solides, peut être curative, préventive ou réparatrice en situations adjuvante, néoadjuvante, ou palliative. 465.643 hospitalisations pour chirurgie de cancer ont été réalisées en 2017 dans les établissements MCO (+9,6 % par rapport à 2012), soit 6,4% de l'activité hospitalière totale en cancérologie (hors activité de radiothérapie dans le secteur privé libéral). Elle reste aujourd'hui le traitement le plus utilisé, souvent en première ligne, puis complétée par plusieurs séances de chimiothérapie et/ou radiothérapie. Ainsi comme on peut le voir dans le tableau 1 la chirurgie ne représentent que 8,3% des séances et séjours, car l'acte chirurgical ne s'effectue le plus souvent que ponctuellement, alors que les traitements de chimiothérapie sont réalisés sous forme de cures ou blocs de traitements itératifs afin d'améliorer la réponse carcinologique et/ou la qualité de vie des patients.

La radiothérapie est utilisée comme méthode curative ou palliative, et peut être réalisée par exposition externe ou par curiethérapie, c'est-à-dire par insertion chirurgicale d'une source radioactive, directement en contact de la tumeur à traiter (cas du cancer de la prostate par exemple). En 2017, 216.400 personnes ont été traitées par ce procédé.

Enfin les traitements médicamenteux, pour lesquelles 2.709.710 séances et 256.980 séjours de chimiothérapie ont été réalisés en 2017, peuvent être divisés en différentes classes :<sup>6</sup>

- L'hormonothérapie, utilisée contre les tumeurs hormono-dépendantes, c'est-à-dire dont le développement est lié aux voies biochimiques ostrogéniques et androgéniques. On trouve ce type de tumeur dans les cancers de la prostate, du sein, de l'ovaire ou de l'utérus.
- Les thérapies biologiques, qui sont des macromolécules ayant pour cible les acteurs du système immunitaire organisant la lutte contre les cellules tumorales, comme des facteurs de croissance ou des cytokines<sup>7</sup>. L'immunothérapie est par exemple utilisée dans le cancer du rein, par l'administration de l'interleukine 2, seule ou combinée à l'interféron alpha.
- Les thérapies « ciblées » qui sont des molécules relativement nouvelles. Elles ont vu le jour grâce à la meilleure compréhension des voies de signalisation activatrices ou réprimant les processus tumoraux, et permettent notamment de bloquer les signaux de développement tumoraux. Elles se composent soit de petites molécules inhibitrices enzymatiques spécifiques (ITK par exemple), soit d'anticorps ciblant ces signaux. Depuis une décennie, la forte augmentation du nombre de thérapies « ciblées » sur le marché montre l'engouement pour ces stratégies qui offrent des résultats prometteurs et l'espoir de chimiothérapies possiblement orales de plus en plus performantes à condition que les patients reçoivent une information et une éducation spécifique contemporaine de leur prescription. La figure 2 montre le développement pléthorique de ces thérapies durant la dernière décennie :

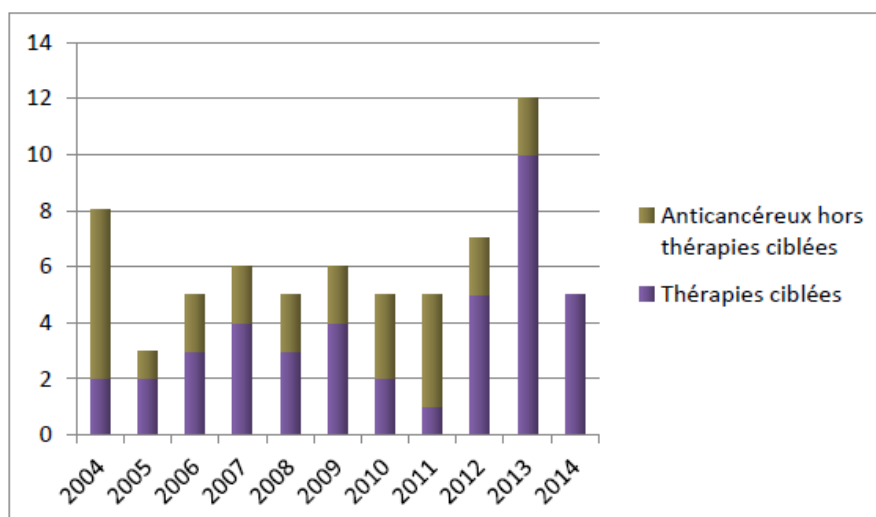


Figure 2 : Évolution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché français depuis 2004 en cancérologie<sup>8</sup>

- Les chimiothérapies, qui font dans le langage courant référence aux médicaments administrés par voie orale ou injectable, dont le but est la mort des cellules cancéreuses. Leur action directe sur l'ADN ou sur les fonctions cellulaires entraîne un puissant effet cytotoxique qui induit également la destruction de nombreuses cellules saines, conduisant aux effets secondaires bien connus de ces traitements. Leur utilisation peut être à visée curative, (adjuvante), néo-adjuvante, palliative ou expérimentale. Les cytotoxiques comprennent différentes classes notamment les agents alkylants, les intercalants, les poisons du fuseau, les antimétabolites, les inhibiteurs de topoisomérases et enfin les radiomimétiques. Les chimiothérapies cytotoxiques représentent encore la stratégie la plus utilisée contre le cancer, avec un rapport bénéfices–risques qui s'est amélioré au fil des années, notamment grâce à l'émergence de nombreuses thérapeutiques supportives adjuvantes associées, ainsi qu'à une plus grande standardisation des protocoles prescrits en monothérapie comme en combinaison thérapeutique avec de nouvelles molécules innovantes. Dans le cas des chimiothérapies injectables qui nous intéressent ici, il s'agit de produits administrés majoritairement par voie intraveineuse, parfois, intramusculaire, sous-cutanée, intrathécale, intra artérielle, voire intrapéritonéale, ce qui requière, *a minima*, stérilité et

apyrogenicité, selon des critères définis dans les monographies de Préparations Parentérales et Essais de stérilité (2.6.1) de la Pharmacopée Européenne<sup>9</sup>.

### 1.3. Enjeux de la reconstitution des chimiothérapies injectables à l'hôpital

#### 1.3.1. Parcours de soin

Les chimiothérapies injectables sont des produits sensibles et dangereux, administrés à des patients immunodéprimés fragiles, nécessitant une prise en charge rapide et pluridisciplinaire. Afin de répondre à la règle des 5B instituée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'administration du « Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment, au Bon patient », il est nécessaire que ces thérapies soient préparées, dispensées et administrées dans un environnement hospitalier adapté et sécurisé, où médecins, chirurgiens, pharmaciens, infirmiers ou encore psychologues puissent travailler de concert pour garantir une prise en charge efficiente. Depuis 2009, pour soigner une personne atteinte d'un cancer, les établissements de santé doivent détenir une autorisation particulière octroyée par l'ARS dont ils dépendent. En 2018, 882 établissements de santé et centres de radiothérapie de statut libéral disposaient de cette accréditation, qui repose sur trois piliers principaux : des conditions transversales de qualité s'appliquant quel que soit le type de prise en charge et de thérapeutique; des critères d'agrément définis par l'INCa pour les principales thérapeutiques du cancer ; et des seuils d'activité minimaux à atteindre pour certains traitements et types de cancer.<sup>10</sup> Ainsi les centres hospitaliers (CH) gèrent plus de la moitié de l'activité de chimiothérapies, dont 23,5% dans les CHRU. Environ 27% de l'activité de chimiothérapie est prise en charge par des établissements privés commerciaux et 14,2% par les CRLCC (Centre Régionaux de Lutte Contre le Cancer).<sup>2</sup>

Certains produits sont administrés dans un contexte de recherche clinique dans le cadre de protocoles prédéfinis très codifiés par les promoteurs notamment au regard des critères d'éligibilité des patients mais aussi des conditions de gestion des médicaments expérimentaux. Les PUI doivent donc répondre à l'ensemble des exigences des promoteurs et de la réglementation opposable afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.

Ces activités de préparation, dispensation et administration de chimiothérapies injectables sont donc soumises à une réglementation opposable afin de garantir aux patients la qualité implicite des médicaments cytotoxiques qui leur seront administrés.

### 1.3.2. Aspects réglementaires

A partir des constats énumérés précédemment, le législateur a décidé d'inscrire le circuit des chimiothérapies dans un cadre réglementaire spécifique, placé sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

Dans le Code de la Santé Publique (CSP) et en particulier l'article L 5126-5 du 8 décembre 1992, les missions de la PUI sont clairement définies. En effet « elle doit assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, [...] mener ou participer à toute action d'information sur ces médicaments, mener ou participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique ». Ces missions sont encadrées par le pharmacien responsable.

Le pharmacien doit en effet répondre aux exigences réglementaires lorsqu'il assure la réalisation de préparations. Il peut être amené à réaliser des préparations magistrales et hospitalières. Il est donc garant de toutes les caractéristiques du produit relatives à sa qualité, sa dose, sa composition, ou sa stérilité, conformément aux BPP. Ses responsabilités vis-à-vis de la préparation des chimiothérapies sont décrites dans le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage (CBU) des médicaments souscrit entre l'établissement de santé habilité et l'ARS : « L'établissement, sur la base de l'état des lieux mentionné à l'article 3 et dans le respect des référentiels de bonnes pratiques existants, souscrit à des engagements [...] pour autant que l'établissement de santé soit concerné, la centralisation de la préparation sous la responsabilité d'un pharmacien des traitements anticancéreux »<sup>11</sup>. La responsabilité du pharmacien est également mentionnée dans les BBP 2007 « Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation quelle qu'elle soit en fonction des critères de faisabilité [...] En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation »<sup>12</sup>.

Le Code de la Santé Publique (CSP) et la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992, définissent comme préparations magistrales « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé » et les préparations hospitalières (loi n°98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998) comme « tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L 5121-5 en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé [...] Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la Santé ».<sup>13</sup>

En tant qu'établissement préparant des produits destinés à être administrés à des patients, et selon les articles cités précédemment, les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) de 2007 s'appliquent et sont opposables pour toute préparation de la PUI : « La préparation, [...] de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».<sup>12</sup>

On observe par l'intermédiaire de ces textes et règlements que le législateur a souhaité encadrer clairement l'activité de soin, et en particulier dans l'utilisation des anticancéreux, qui, comme tout produit de santé requière un haut degré de qualité et un cadre d'utilisation bien défini. Mais au-delà de ces considérations générales, la nature de ces traitements, leurs indications spécifiques, leur caractère de dangerosité pour le patient et pour le personnel, nécessitent des précautions accrues.

### 1.3.3. Nature des produits reconstitués

Les chimiothérapies, comme d'autres thérapies injectables sensibles telles que certaines antibiothérapies, nécessitent d'être préparées extemporanément pour plusieurs raisons non exclusives :

- D'une part ces produits administrés ont de faibles marges thérapeutiques, c'est-à-dire que l'écart entre la dose minimale efficace et la dose à laquelle surviendront des effets indésirables graves est faible. La quantité de

médicament injectée doit donc être rigoureusement contrôlée afin de garantir la posologie exacte prescrite selon les caractéristiques du patient (poids, constantes physiologiques, stade clinique, etc...) et la stratégie thérapeutique validée en RCP.

- Les anticancéreux sont, après les anti-infectieux, les thérapies pour lesquels le taux d'erreur médicamenteuse est le plus élevé (15,6%, *versus* 38,7% pour les anti-infectieux).<sup>14</sup> La toxicité de ces produits étant critique, il est primordial d'éviter la moindre erreur car celles-ci peuvent générer de graves conséquences et conduire au décès du patient.
- De plus, ces produits nécessitent d'être conservés selon des règles d'eutexie strictes une fois reconstitués. Les produits thermosensibles doivent soit être maintenus à température ambiante (entre +15°C et +25°C), soit entre +2°C et +8°C, selon la molécule. Le transport de produits sensibles réfrigérés constitue un risque considérable dans un souci de maintien de la chaîne du froid. En effet, si celle-ci est rompue, on s'expose à plusieurs risques. D'une part le développement bactériologique, et d'autre part, la dégradation des principes actifs, induisant soit une réduction de la concentration et donc de l'efficacité pour le patient, soit l'apparition de produits de dégradation potentiellement toxiques.

#### 1.3.4. Sécurité pour le patient

La principale raison du développement des unités de préparations stériles pour les chimiothérapies à l'hôpital est bien évidemment la sécurité du patient. La recherche de la qualité est une tâche essentielle d'un établissement de soin, car les risques peuvent se trouver à n'importe quel stade de la vie d'un produit, de la réception des matières premières (médicaments, dispositifs médicaux, consommables divers) jusqu'à l'administration du produit fini libérable, et même après dans la chaîne de traçabilité qui est un critère essentiel de qualité et de sécurité. Ces deux axes, qualité et traçabilité, sont donc les plus importants pour assurer la sécurité du patient.

Ces patients sont en effet atteints de pathologies graves qui s'associent souvent à une immunodépression importante, rendant la stérilité des préparations de chimiothérapies injectables absolument primordiale. Le produit doit donc être maintenu apyrogène et stérile jusqu'au lit du patient.

Le chapitre 6 des BPP recommande l'utilisation d'une stérilisation terminale ou par filtration pour garantir la stérilité d'une préparation. Or ces procédés ne sont pas compatibles avec les chimiothérapies car ils sont susceptibles d'altérer la qualité et donc l'efficacité des molécules cytotoxiques.

Les chimiothérapies injectables entrent donc dans le cadre des préparations aseptiques, seul moyen utilisable pour garantir leur stérilité, définie dans le chapitre 6 des BPP 2007 :

« L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) telle que définie au chapitre 6.5».

Les chimiothérapies injectables doivent donc être préparées au sein de ZAC décrites dans la circulaire DHOS/SDO n°2005- 101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie : « la préparation et la reconstitution des médicaments cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique »<sup>15</sup>. Des seuils particuliers et microbiologiques sont décrits par les BPP. Ils sont colligés dans les tableaux 2 et 3, selon la classe particulière requise.

|        | Au repos                                                                         |        | En activité |            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|------------|
| Classe | Nombre maximal autorisé de particules par m3,<br>de taille égale ou supérieure à |        |             |            |
|        | 0,5 µm                                                                           | 5 µm   | 0,5 µm      | 5 µm       |
| A      | 3520                                                                             | 20     | 3520        | 20         |
| B      | 3520                                                                             | 29     | 352 000     | 2900       |
| C      | 352 000                                                                          | 2900   | 3 520 000   | 29 000     |
| D      | 3 520 000                                                                        | 29 000 | Non défini  | Non défini |

Tableau 2 : Seuils de limites particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée (BPP 2007)

|        | Limites recommandées de contamination microbiologique (a) |                                                        |                                                      |                                              |
|--------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| CLASSE | Echantillon d'air<br>ufc/m3                               | Boîtes de Pétri<br>(diamètre 90 mm)<br>ufc/4heures (b) | Géloses de contact<br>(diamètre 55 mm)<br>ufc/plaque | Empreintes de<br>gant (5 doigts)<br>ufc/gant |
| A      | <1                                                        | <1                                                     | <1                                                   | <1                                           |
| B      | 10                                                        | 5                                                      | 5                                                    | 5                                            |
| C      | 100                                                       | 50                                                     | 25                                                   | -                                            |
| D      | 200                                                       | 100                                                    | 50                                                   | -                                            |

Tableau 3 : Seuils recommandés de contamination microbiologique des différentes zones d'atmosphère contrôlée (BPP 2007)

Par ailleurs, il ne doit pas y avoir d'erreur sur le produit, son volume et sa concentration, qui doivent être tracés, lisibles et attestés tout au long de son parcours à l'hôpital voire au-delà dans des contextes de sous-traitance ou d'HAD.

En effet, la traçabilité est une problématique majeure quant à la sécurité du patient puisqu'il est nécessaire de savoir d'où vient un produit, et dans quelles conditions il a été préparé. Aucune confusion de produit, de doute sur la péremption, ou sur la conformité du produit après préparation ne doit subsister. La majorité des chimiothérapies une fois reconstituées ont une DLU limitée, elles doivent donc être administrées le plus rapidement

possible. Il faut donc disposer d'un système qui permette de vérifier à tout moment l'état ainsi que la conformité des produits avant leur administration aux patients.

### 1.3.5. Sécurité pour le personnel et pour l'environnement

Jusqu'au milieu des années 1990, les chimiothérapies étaient communément préparées directement au sein des services de soin, ce qui exposait fortement les infirmières chargées de cette tâche, le plus souvent sans formation de sécurité préalable. Depuis, une littérature de plus en plus abondante a objectivé une toxicité des produits de chimiothérapie envers le personnel soignant qui préparait et administrait les traitements anti-cancéreux, amenant les professionnels de santé à revoir leurs pratiques.<sup>16</sup> Les effets sur les femmes enceintes ont notamment été bien décrits, avec des risques de malformations fœtales ou d'avortement chez les infirmières qui préparaient auparavant les chimiothérapies sans protection particulière, directement au sein des unités de soin.

Les médicaments cytotoxiques sont décrits dans le chapitre 7 des BPP 2007 comme produits dangereux pour l'environnement et pour le personnel. Des préparateurs sont formés spécifiquement pour la manipulation et la préparation des chimiothérapies selon les recommandations : « *La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation* ». Ainsi ils connaissent les risques de ces produits et les mesures à tenir pour garantir leur sécurité et celle de l'environnement. Tout nouveau produit ou type de préparation fait appel à une formation et à la mise en place de procédures spécifiques.

La centralisation de la préparation placée sous responsabilité pharmaceutique est dorénavant une obligation légale et un pré requis à l'obtention d'une habilitation conférée par l'INCa aux établissements de santé qui souhaitent traiter des patients atteints de cancer<sup>17</sup>. Cette mesure a permis une plus grande protection du personnel, grâce à une formation approfondie, la mise en œuvre de procédures et modes opératoires formalisés conformes aux recommandations, et des installations telles que les isolateurs permettant aux manipulateurs de ne pas être directement en contact avec ces produits dangereux, pour la plupart mutagènes voire cancérogènes reconnus (classification NIOSH).

### 1.3.6. Répondre à la demande croissante

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, avec 9,6 millions de morts en 2018<sup>18</sup>. En France elle représente la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires<sup>19</sup>; avec 157.400 décès en 2018 et la première cause de mortalité prématurée.<sup>2</sup>

On observe en France une incidence qui tend à se stabiliser, après plusieurs décennies de croissance. Cela est dû en grande partie à la mise en œuvre de programmes formalisés de dépistages précoces ainsi qu'à l'amélioration des techniques de dépistage et de diagnostic, permettant de prévenir l'apparition de certains cancers comme dans le cas du cancer du sein, pour lequel de plus en plus de femmes se voient proposer une mastectomie prophylactique lorsqu'elles portent d'une mutation génétique BRCA1/2. Les modifications de l'environnement et de l'habitus, sont également des raisons de cette stabilisation de l'incidence.<sup>20</sup> Par ailleurs, le vieillissement général de la population doit également avoir un impact sur cette inflexion, puisqu'on observe une certaine diminution de l'incidence de certains cancers à partir de 75 ans, comme le cancer colorectal. Entre 2005 et 2012 une baisse de 1,3% par an a été observée chez l'homme, surtout liée à la diminution de l'incidence du cancer de la prostate. Chez la femme, on a constaté sur la même période un ralentissement de la progression du nombre de nouveau cancer à +0,2% par an, cette fois dû à la baisse de l'incidence du cancer du sein.

Au niveau national, 382.000 nouveaux cas ont été recensés en 2018, dont 204.600 cas chez les hommes et 177.400 chez les femmes. Les cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, du poumon et colorectaux chez l'homme, tandis que le sein reste le premier cancer chez la femme, suivi du cancer du poumon, puis du cancer colorectal

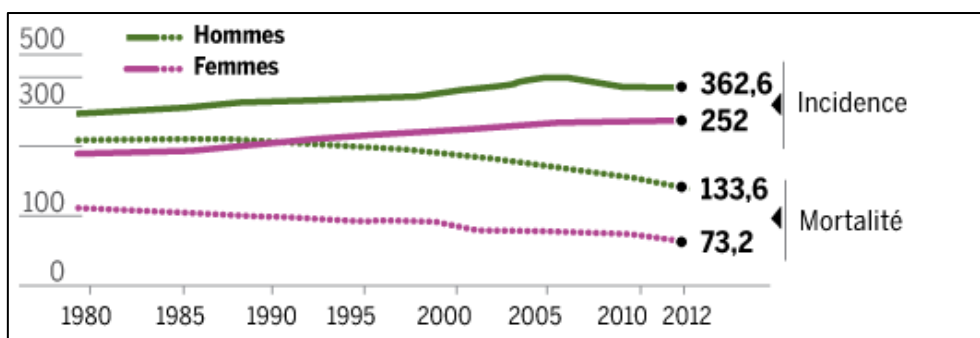


Figure 3 : Incidence et mortalité des cancers dans le monde.

### Taux standardisés pour 100 000 personnes (échelle logarithmique)<sup>21</sup>

Si l'on observe le taux de mortalité depuis 1980, sur la figure 3, on observe qu'il a diminué significativement, avec une baisse de 1.5% par an chez l'homme et 1% par an chez la femme. Cette réduction de la mortalité est multifactorielle :

- L'avènement de « thérapies ciblées » : inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), anticorps monoclonaux optimisant l'efficacité des traitements...
- La recherche clinique très active dans le domaine de la cancérologie
- La politique précoce d'accès aux traitements innovants (système d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) en France par exemple)
- Les campagnes de dépistage et les méthodes diagnostiques qui permettent de détecter plus précocement les tumeurs, ce qui offre des perspectives de curabilité.
- La mise sur le marché de nombreuses thérapeutiques sportives novatrices (antiémétiques, facteurs de croissance, antidotes etc.) permettant de respecter le concept dose-intensité en particulier pour traiter les cancers les plus chimio sensibles tels que les lymphomes.

Si l'incidence de la maladie tend à se stabiliser, la prévalence des cancers (nombre de patients atteints par un cancer au sein de la population générale) et le nombre de chimiothérapies dispensées en France, lui, continue d'augmenter, compte tenu de la croissance démographique et de la pyramide des âges. De plus, l'activité de chimiothérapie évolue sensiblement depuis une décennie, avec le développement de traitements administrés par voie orale et la « médecine de précision ». En outre, l'apparition de l'hospitalisation à domicile (HAD) tend à modifier l'organisation des soins, avec la possibilité pour le patient d'accéder à des séances de chimiothérapie à domicile avec l'intervention d'un service infirmier si son état ainsi que les conditions de réalisation et de suivi du traitement le permettent.

Au niveau thérapeutique, l'administration de chimiothérapies injectables reste très importante concurremment aux autres stratégies. En 2015, 308.634 personnes ont été traitées par chimiothérapie en secteur MCO (Médecine Chirurgie Obstétrique), ce qui représente près de 2,7 millions de séances et 260 000 séjours dans cette indication, soit près de 40% de l'activité hospitalière totale en cancérologie (en dehors de l'activité de radiothérapie du secteur privé libéral). On observe une augmentation de 12,3% depuis 2010, comme le montre la figure 4 :



Figure 4 : Evolution du nombre de patients traités par chimiothérapie en MCO depuis 2010<sup>22</sup>

En 2013, 2.486.000 hospitalisations incluaient une chimiothérapie. Presque 90% des chimiothérapies ont été réalisées en hospitalisation de jour (HDJ), c'est-à-dire en séance ambulatoire avec retour au domicile dans la même journée, ce qui contribue à améliorer la qualité de vie des patients.

Le choix d'orienter le patient vers des séances ambulatoires, ou encore le développement de la prise en charge des chimiothérapies à domicile va dans le sens de l'objectif politique de libérer des lits d'hôpitaux tout en favorisant le retour du patient à son domicile, ce qui améliore son état de santé dans de nombreux cas. La réforme de la loi Santé de 2016 a fait de cet objectif une priorité, car il présente un avantage économique également pertinent en termes de santé publique.<sup>23</sup>

Ce changement implique donc tous les acteurs de santé, dont font partie les URC des hôpitaux, qui doivent être capables de fournir en temps et en heure les bonnes thérapies au bon patient tout en assurant un taux rotation des patients sur chaque lit satisfaisant

### 1.3.7. Enjeux économiques

En 2017, la prise en charge annuelle des cancers en France a représenté plus de 16 milliards d'euros, soit 10% des dépenses de l'assurance maladie.<sup>24</sup> Sur ces dépenses, 3,2 milliards d'euros sont dus au coût des traitements, et le surcoût lié aux nouveaux traitements anticancéreux est estimé à plus d'un milliard d'euros par an.

On compte près de 1,597 milliard d'euros de dépenses relatives aux molécules anticancéreuses facturées en sus des prestations d'hospitalisation de court séjour (dont 34 % pour le secteur privé commercial). La reprise de l'augmentation des dépenses observée entre 2012 et 2013 s'est poursuivie en 2014 (+15,5 % entre 2012 et 2014).<sup>2</sup>

Ces dépenses d'anticancéreux représentent près de 50,5 % du coût total des molécules onéreuses remboursées en sus des GHS toutes pathologies confondues dans le secteur public et 81 % dans le secteur privé commercial.

L'augmentation continue de la prévalence des cancers d'une part, et l'impact budgétaire des innovations thérapeutiques d'autre part, font augmenter drastiquement les dépenses annuelles liées aux cancers.

Il est donc primordial pour l'hôpital d'assurer une gestion rigoureuse de ces traitements à haute valeur ajoutée. En effet les méthodes mises en place pour en assurer la qualité et la traçabilité servent également à couvrir le risque économique, lié à la destruction éventuelle des produits si ces derniers ne présentent pas la qualité nécessaire. La gestion des stocks, des reliquats de produits et des déchets est donc une préoccupation essentielle.

C'est notamment pour des raisons économiques que les sites de reconstitution des anticancéreux tendent à fusionner et à se consolider. En effet, les plus petits centres hospitaliers prenant en charge une faible file active de patients atteints de cancer ne disposent pas d'une activité critique suffisante pour acheter les médicaments au meilleur prix et optimiser la gestion des reliquats de produits évitant leur destruction systématique.

Par ailleurs les coûts salariaux et de maintenance des unités de préparations de petite taille (inférieurs à 10.000 préparations annuelles réalisées) peuvent s'avérer prohibitifs.

Les établissements de soins peuvent être autorisés à sous-traiter tout ou partie de cette activité à des établissements de références tels que des CHRU ou CCLC, qui disposent des moyens matériels et humains *ad hoc* du fait de leur plus grand volume d'activité.

## 2. Exemple de l'unité de Pharmacie Clinique Oncologique du CHU de Nantes

La forte croissance de la demande de chimiothérapie oblige les centres de soin à renforcer leur capacité de préparation, mais également à en garantir la qualité, en s'assurant d'un contrôle continu, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'administration au patient et à son suivi. L'enjeu économique est également prégnant, car la préparation de ces fabrications nécessite la mise en place de moyens conséquents, en termes de personnel, matériel biomédical et infrastructures. De plus, les thérapies les plus novatrices qui ne sont pas génériques ou ne disposant pas de biosimilaires dans le cas des biothérapies ont une très forte valeur ajoutée. Les immunothérapies peuvent par exemple coûter plusieurs milliers d'euros par flacon, ce qui rend très onéreux les coûts de non-qualité si le système de contrôle mis en place n'est pas suffisamment préventif ; la moindre erreur de production aboutissant nécessairement à la destruction d'une préparation.

Avant d'appréhender plus en détails la problématique métier des contrôles de la qualité des chimiothérapies, nous allons illustrer le parcours de ces fabrications, depuis leur prescription jusqu'à l'administration au patient, au sein de l'UPCO du CHRU de Nantes.

### 2.1. Présentation

L'UPCO du CHRU de Nantes est une unité fonctionnelle du processus de pharmacotechnie–contrôles dirigée depuis sa création en 1997 jusqu'à mars 2019 par le Dr Patrick Thomaré. L'organigramme du service est représenté en figure 5.

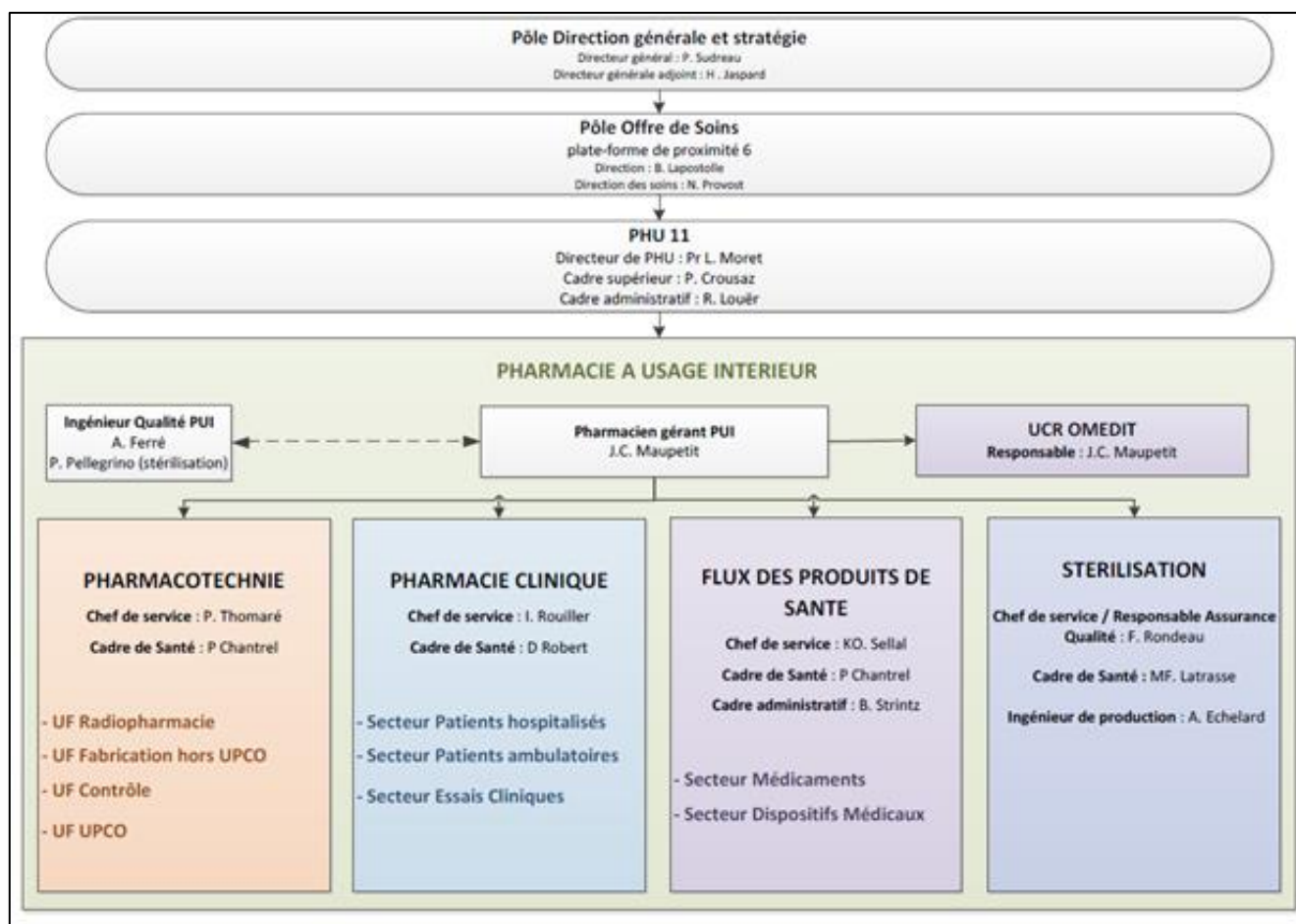


Figure 5 : Organigramme de la PUI du CHRU de Nantes en 2018

C'est une composante de la PUI du CRHU dont les activités sont regroupées depuis septembre 2013 au sein d'un Plateau technique Médico-Chirurgical (PTMC) afin d'en maîtriser les coûts. Sa principale mission technique est d'assurer la centralisation de la reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses injectables, orales et thérapeutiques adjuvantes (anticorps monoclonaux, immunothérapies etc.) prescrites en hospitalisation pour l'ensemble des patients pris en charge au CHRU de Nantes ainsi que dans le cadre de différentes HAD partenaires (sous-traitances validées par l'ARS).

L'UPKO du CHRU de Nantes a été la première unité de ce type certifiée en France selon le référentiel normatif ISO 9002 depuis juillet 2000 puis ISO 9001, et ce en continu jusqu'à ce jour. Chaque année, 41.000 chimiothérapies injectables sont préparées au sein du PTMC, le CHRU de Nantes étant un des centres référents en matière d'onco-hématologie adulte et pédiatrique. L'oncologie pédiatrique représente 20% des chimiothérapies qui y sont préparées.

Cela implique une organisation et de fortes capacités d'adaptation notamment liées à la diversité des préparations réalisées allant de petites seringues de 1ml destinées à la voie intrathécale à des conditionnements plus volumineux très spécifiques tels que les diffuseurs ou les cassettes pour pompes portables destinées à la voie ambulatoire.

### 1.1.1. Circuit de préparation d'une chimiothérapie injectable

Les prescriptions de chimiothérapies répondent à des protocoles (standards et en essais cliniques) inclus dans un thesaurus informatisé et validé. Ils intègrent le traitement, les principales prémédications, les modalités d'administration et les surveillances à réaliser. Le pharmacien reçoit la prescription par fichier informatique et vérifie la conformité de celle-ci. Des informations importantes telles que l'âge, le poids, la surface corporelle et certaines constantes biologiques comme la clairance de la créatinine sont systématiquement vérifiées. Après validation pharmaceutique, chaque ligne de cure donne lieu à une préparation, les pharmaciens s'assurant au préalable de la disponibilité des produits.

C'est le service de soin principalement d'hospitalisation de jour (HDJ) qui confirme le « Ok chimio » de la préparation quand celui-ci a la confirmation de la venue du patient et de son aptitude à recevoir ses traitements. Le système informatique Oncolog® puis CHIMIO® récemment déployé affiche l'état de toutes les prescriptions, selon que celles-ci sont validées, en attente de lancement de préparation, en cours de préparation, disponibles, dispensées ou enfin administrées ou non.

L'équipe de huit préparateurs peut alors débiter la préparation de la chimiothérapie injectable. Une fiche de préparation unique est imprimée pour chaque anticancéreux prescrit à fabriquer. Outre le numéro d'ordonnancier réglementaire, y figure notamment les produits à sortir des zones de stockage dédiées rangées en DCI ainsi que les matériels de prélèvement comme les seringues et tubulures *ad hoc*, etc...), les volumes de reconstitution, les dilutions nécessaires, ou encore la durée de stabilité du produit fini. Le système calcule les volumes automatiquement mais le pharmacien peut y apporter des annotations complémentaires en tant que de besoins si nécessaire.

Une fois cette fiche imprimée, un préparateur effectue la « cueillette », opération qui consiste à placer dans un bac les éléments listés qui seront nécessaires à la préparation. Il s'assure que la date de péremption de chaque produit et matériel est valide, et de l'intégrité des conditionnements.

Un double contrôle est réalisé par un autre préparateur, qui s'assure de la conformité de cette « cueillette » et de la traçabilité des produits avant introduction dans l'isolateur de travail dédié. Un jeu d'étiquettes est édité soit extemporanément pour les préparations à péremption très courte soit en même temps que la fiche de fabrications pour celles qui ont une stabilité longue et qui sont généralement préparées par anticipation pour les patients hospitalisés.

Tout le matériel qui servira à la préparation des chimiothérapies d'un seul patient est placé dans un chariot roulant à l'intérieur de l'isolateur. Le chariot contient plusieurs paniers, où les produits seront séparés, pour chaque anticancéreux que le préparateur doit préparer séquentiellement.

Après un passage dans le sas dans lequel les conditionnements sont stérilisés par nébulisation d'acide peracétique, le matériel arrive dans la partie centrale de l'isolateur pour la réalisation des préparations. Les étapes de fabrication sont détaillées dans un mode opératoire du même type que le document présenté en annexe 1 : « Fabrication d'une chimiothérapie injectable - Maîtrise du geste », validée par l'équipe de l'UPCO de Nantes.

Un seul préparateur est responsable des préparations d'un chariot. Il s'installe à son poste de travail en enfilant trois paires de gants, dont celle en néoprène solidaire de l'isolateur. Il dispose sur un champ stérile tout le matériel qui servira à la préparation d'une série de fabrications sauf en cas d'erreur de manipulation qui justifierait un changement de champ opératoire afin de limiter les risques de contamination croisée. Les fiches de fabrication « papiers » qu'il suit pour chaque préparation sont aimantées sur les parois de l'isolateur, et il suit les prélèvements de volumes indiqués.

A chaque prélèvement correspondant à une étape critique de fabrication, il demande au préparateur chargé du double contrôle de vérifier qu'il s'agit bien du bon produit et du bon volume indiqué. Il paraphe ainsi la fiche correspondante à chaque étape de la préparation, pour attester de la qualité de celle-ci, et apporter une traçabilité des contrôles.

Dès qu'une préparation est prête, le préparateur libère l'espace de la paillasse de tous les déchets générés par la manipulation précédente afin d'éviter tout risque de contamination croisée.

Une fois la préparation prête, elle est étiquetée, suremballée dans un sachet transparent stérile inactinique puis mise dans le chariot de sortie pour passer dans un sas décontaminant une seconde fois.

Les fabrications sont ensuite tracées sur un registre avant dispensation et vérification finale de la conformité. Cette étape est en grande partie dématérialisée depuis le déploiement du logiciel CHIMIO®.

Le préparateur peut alors changer le statut de la préparation sur le logiciel afin de signaler au service concerné que la chimiothérapie est disponible. Les préparations sont conservées soit à +4°C dans des enceintes dédiées selon qu'il s'agit ou non d'un essai clinique ou à température ambiante selon les spécifications propres à chaque DCI, dans l'attente de la venue d'un coursier ou le cas échéant d'un agent habilité du service clinique prescripteur. Certaines chimiothérapies à très haut risque iatrogène sont étiquetées, transportées et conservées dans des conditions particulières, comme celles destinées à être administrées par voie intrathécale. Ces dernières sont transportées dans des containers scellés et bien identifiées pour éviter tout risque de confusion avec les chimiothérapies destinées à d'autres voies d'administration.

## 2.2. Certification

L'UPCO répond aux exigences réglementaires imposées par les BPP professionnelles applicables à son activité de production. Elle s'est aussi inscrite dans une démarche pionnière et volontariste de certification selon le référentiel ISO 9002 puis ISO 9001 version 2015 afin de répondre aux besoins implicites des patients et de ses autres partenaires et de conduire une démarche continue d'amélioration de la qualité de ses prestations dans la limites des moyens qui lui sont alloués. L'unité répond ainsi à un haut niveau d'exigence en termes d'organisation,

de qualité des locaux, de formation du personnel, et de maîtrise et suivi des procédés de fabrication pour garantir la qualité des préparations injectables.

A titre d'exemple, afin de garantir la stérilité, la zone de préparation est confinée en excellente classe C au repos, et les isolateurs de travail des préparateurs sont eux certifiés en classe A. Selon les BPP, le recours à des isolateurs de classe A en surpression avec l'usage de « Spike® » pour les transferts de produits liquides sans aiguille ou de système clos type Phaseal® pour les produits les plus dangereux peut s'effectuer dans une salle de préparation de classe D.

Par ailleurs, tous les personnels manipulant travaillent gantés (gants type nitrile non stériles) afin de limiter la contamination manportée et enfilent un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés. Le tissu ne libère virtuellement pas ou peu de fibres ou de particules.<sup>25</sup> Des prélèvements microbiologiques de surfaces et particulaires sont régulièrement réalisés afin d'attester de la qualité de l'environnement. Le cas échéant, des mesures correctives sont mises en place et leur efficacité fait l'objet d'un suivi et d'une traçabilité.

### 2.3. Etapes de préparation et analyse de risques

La liste suivante relève toutes les étapes du processus de préparation des chimiothérapies injectables au sein de l'UPCO, étapes pour lesquelles un ou des risques potentiels sont présents, et pour lesquelles des méthodes de contrôle et de traçabilité efficaces sont nécessaires :

- Réception de la prescription
- Analyse pharmaceutique par un pharmacien
- Vérification de la disponibilité des produits et de leur intégrité
- Confirmation du service pour initier la préparation
- Assignation d'une préparation à un préparateur disponible et formé
- Impression de la fiche de préparation correspondante
- Cueillette par le préparateur
  - Vérification visuelle

- Du bon médicament + bon diluant
- Du bon dosage
- Du bon conditionnement (Spécialité + diluant)
- De l'état du conditionnement (Spécialité + diluant)
- De la date de péremption (Spécialité + diluant)
- Double contrôle visuel de la cueillette par un second préparateur désigné
  - Du bon médicament + bon diluant
  - Du bon dosage
  - Du bon conditionnement (Spécialité+ diluent)
  - De l'état du conditionnement (Spécialité + diluent)
  - De la date de péremption (Spécialité + diluent)
  - Signature
- Insertion des éléments nécessaires à une préparation dans un bac unique
- Lancement de la stérilisation des produits dans le sas
- Ouverture du SAS, récupération des produits puis préparation du plan de travail de l'isolateur pour la première préparation
- Suivi des étapes de préparation selon recommandation de la fiche de préparation
  - Prélèvement du volume de véhicule indiqué
  - Vérification visuelle par second préparateur
  - Incorporation du volume dans le flacon d'anticancéreux (cas d'un lyophilisat)
  - Mélange
  - Prélèvement du volume indiqué
  - Vérification visuelle par second préparateur et traçabilité de la fiche
  - Incorporation dans le contenant final
- Etiquetage
- Mise à blanc du plan de travail pour la prochaine préparation
- Insertion des préparations dans le sas de sortie puis décontamination du conditionnement
- Stockage des préparations dans des zones et conditions ad hoc
- Changement de statut de la préparation sur le logiciel Oncolog® ou CHIMIO® par préparateur ou externe en pharmacie
- Passage périodique d'un coursier pour acheminer la ou les préparations disponibles dans les services *ad hoc*

- Traçabilité du registre de dispensation par le coursier et le dispensateur (semi automatisé dans CHIMIO®)
- Changement du statut de la préparation dans Oncolog® (automatisé dans CHIMIO®)
- Livraison au service *ad hoc* ; stockage dans un lieu approprié
- Traçabilité de la feuille de réception (retour UPCO pour archivage Oncolog®)
- Vérification de la préparation à administrer par IDE
- Vérification de l'identité du patient et du produit (contrôle CHIMIO®)
- Administration par IDE ou médecin (voie IT, Intra-Artérielle)
- Traçabilité de l'administration sur PAI (dossier de soins) et dans Oncolog®
- Retour UPCO de la préparation si non administrée pour destruction (filère spécifique d'incinération à + 1200°C))

De cette liste de manipulations résulte les risques associés aux étapes les plus sensibles du process. Une analyse de risque permet justement de les répertorier et de les catégoriser par l'attribution d'un score (analyse de type AMDEC). Ce type d'étude sert à faire une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité, par l'attribution de différents scores selon trois échelles : gravité (G), fréquence de survenue (F) et détectabilité (D). La criticité d'un mode de défaillance est obtenue en multipliant ces trois scores. On peut ensuite pondérer la criticité par les moyens de maîtrises mis en place, pour obtenir une criticité résiduelle. Des scores-seuils sont définis afin de hiérarchiser les actions correctives à mettre en œuvre s'ils sont dépassés. En 2015, le CHD de La Roche Sur Yon a mené une analyse de risque AMDEC sur leur processus de fabrication des chimiothérapies, et a recensé 33 modes de défaillances possibles, listés dans le tableau 4 avec leur scores associés. Les codes couleurs des scores seuils sont répartis ainsi : vert pour une criticité acceptable en l'état, orange pour une tolérance sous contrôle, et rouge pour une criticité inacceptable.

| ETAPE                          | R  | RISQUE                  | SCORE<br>PONDERE | SCORE<br>RESIDUE<br>L |
|--------------------------------|----|-------------------------|------------------|-----------------------|
| Stockage/<br>approvisionnement | R1 | Altération du produit   | 252              | 63                    |
|                                | R2 | Exposition du personnel | 112              | 28                    |

| <b>ETAPE</b>                         | <b>R</b> | <b>RISQUE</b>                                | <b>SCORE<br/>PONDERE</b> | <b>SCORE<br/>RESIDUE<br/>L</b> |
|--------------------------------------|----------|----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
|                                      | R3       | Rupture de stock                             | 252                      | 63                             |
|                                      | R4       | Produit introuvable                          | 28                       | 28                             |
| Validation<br>pharmaceutique         | R5       | Retard de préparation                        | 36                       | 36                             |
|                                      | R6       | Erreur de livraison                          | 196                      | 196                            |
|                                      | R7       | Défaut de détection d'erreur de prescription | 324                      | 81                             |
|                                      | R8       | Exposition du personnel                      | 112                      | 28                             |
|                                      | R9       | Préparation non réalisée                     | 112                      | 112                            |
| Préparation/stérilisation du plateau | R10      | Exposition du personnel                      | 28                       | 28                             |
|                                      | R11      | Erreur de médicament/ de nombre/de DM        | 252                      | 252                            |
|                                      | R12      | Produit altéré                               | 28                       | 28                             |
|                                      | R13      | Non stérilité/ contamination de l'enceinte   | 112                      | 28                             |
|                                      | R14      | Préparation impossible                       | 252                      | 63                             |
|                                      | R15      | Retard de production                         | 112                      | 64                             |
| Réalisation de la préparation        | R16      | Exposition du personnel                      | 28                       | 28                             |
|                                      | R17      | Préparation non conforme                     | 252                      | 252                            |
|                                      | R18      | Erreur d'étiquetage                          | 252                      | 252                            |
|                                      | R19      | Retard de préparation                        | 28                       | 28                             |

| ETAPE                               | R   | RISQUE                                      | SCORE<br>PONDERE | SCORE<br>RESIDUE<br>L |
|-------------------------------------|-----|---------------------------------------------|------------------|-----------------------|
|                                     | R20 | Préparation non réalisée                    | 144              | 36                    |
|                                     | R21 | Contamination /Non stérilité de l'enceinte  | 28               | 28                    |
| Libération de la préparation        | R22 | Défaut de détection d'erreur de préparation | 324              | 324                   |
|                                     | R23 | Altération de la préparation                | 112              | 112                   |
|                                     | R24 | Retard d'administration                     | 112              | 64                    |
|                                     | R25 | Non administration                          | 7                | 7                     |
|                                     | R26 | Administration au mauvais patient           | 36               | 36                    |
|                                     | R27 | Non-respect de la séquence administration   | 112              | 28                    |
|                                     | R28 | Exposition du personnel                     | 112              | 112                   |
| Dispensation aux services/livraison | R29 | Retard administration                       | 28               | 28                    |
|                                     | R30 | Repréparation                               | 252              | 252                   |
|                                     | R31 | Exposition du personnel                     | 28               | 28                    |
|                                     | R32 | Non administration                          | 63               | 63                    |
|                                     | R33 | Heures supplémentaires                      | 1                | 1                     |

Tableau 4 : Liste de risques inhérents aux étapes de préparation des chimiothérapies

On s'aperçoit que sur les sept étapes critiques, cinq ne sont pas réduites suffisamment par les actions et méthodes de contrôle mises en place.

-R11 : Erreur de médicament/de DM. Cette erreur est en effet très critique et met en relief la nécessité d'avoir un système de traçabilité performant. L'action corrective est une mise en place est une double vérification du plateau de préparation.

- R17 : Préparation non conforme. Le contrôle de la conformité est un élément essentiel pour la libération d'une chimiothérapie, et beaucoup de paramètres peuvent être à l'origine d'une non-conformité (erreur de produit ou de dose, fuite du conditionnement, défaut de suivi du mode opératoire...). Les actions correctives adaptées peuvent être un système type DrugCam® ou un contrôle visuel de tous les flacons par le préparateur contrôlant les volumes.

- R18 : Erreur d'étiquetage. L'étiquetage, comme nous allons le voir par la suite, est une méthode de traçabilité essentielle encore aujourd'hui, et la moindre erreur peut aboutir à des conséquences désastreuses. Le système analytique pré-production a été une réponse corrective.

-R22 : Défaut de détection d'erreur de préparation. Ce risque est directement lié au risque de préparation non conforme, et repose-la encore sur la performance des systèmes de contrôle. Il s'agit là du risque comportant le score résiduel le plus élevé, et pour lequel il y a le moins d'action facilement applicable selon l'URC de la Roche Sur Yon, qui considère qu'un système comme DrugCam® semble le mieux à même de répondre à ces besoins.

- R30 : Repréparation. La traçabilité doit s'appliquer avant, pendant et après la préparation. Si les conditions de transport, de conservation ou de délai ne sont pas respectées, il faut être capable de le déceler, ce qui aboutira à la repréparation d'une chimiothérapie. Des contrôles systématiques, habilitations et procédures d'envois en interne et en externe ont été mis en place.

Ces étapes particulièrement sensibles sont révélatrices des problématiques auxquelles sont confrontées les URC, car il s'agit majoritairement de besoin de traçabilité et de contrôles qualités.

Cet exemple d'étude AMDEC illustre la nécessité de mettre en place des systèmes de contrôle de la qualité, et de traçabilité performante afin de garantir que chaque préparation soit bien conforme et qu'elle puisse être administrée sans risque pour le patient.

### 3. Méthodes de contrôle de la qualité

On peut diviser en deux catégories les méthodes de contrôles, quel que soit leur degré de sophistication. D'une part les méthodes en cours de préparation « per-process », qui permettent de valider différentes étapes du processus, et d'alerter ou d'arrêter celui-ci si une erreur est commise. Ces méthodes offrent l'avantage d'arrêter la préparation à temps, ce qui permet d'économiser les étapes suivantes, et ainsi gagner en termes de temps, personnel, matériels, produits et donc au global en coûts de non-qualité.

D'autre part, il existe des méthodes analytiques « post-process », applicables au produit fini, qui sont généralement plus longues et coûteuses, mais qui génèrent un résultat souvent plus pertinent en termes qualitatif et quantitatif.

#### 3.1.Méthodes de contrôle « per-process »

##### 3.1.1. Doubles contrôles visuels

Le double contrôle visuel est la méthode historique la plus répandue dans les centres de préparation des médicaments car ils sont simples à réaliser, rapides et peu coûteux en matériel. Ils peuvent être applicables à n'importe quel stade de la vie du produit, de l'inspection de l'état du conditionnement, à la vérification du bon médicament administré à la bonne dose au bon patient. Ils sont applicables aux préparations de médicaments en expérimentation clinique qui représentent au CHRU de Nantes plus d'une préparation sur quatre fabriquées. Les doubles contrôles visuels sont donc mis en place aux étapes clés de la préparation :

- Vérification des produits collectés lors de la cueillette (nature du produit, date de péremption, intégrité, conformité...). La capacité du préparateur à détecter une anomalie, une fuite, une contamination, ou tout autre incident dans le processus de préparation est précieux, et encore aucun automate ne pourrait pour l'instant offrir les

capacités d'adaptation et d'acquisition d'information d'un humain, à la condition que ce dernier soit convenablement formé au préalable

- Vérification des volumes prélevés lors de la préparation.
- Identification des produits et solvants prélevés, puis identification de la préparation par étiquetage au nom du patient et numéro d'ordonnancier.

Si cette méthode a l'avantage d'être rapide, elle repose néanmoins sur l'aptitude du préparateur, pharmacien ou infirmier d'être en mesure de déceler une anomalie. Cette faculté, en plus de nécessiter une formation souvent longue et coûteuse, est fortement corrélée à des facteurs extérieurs. En effet, on peut supposer que l'attention, l'état physique et psychique, l'heure de la journée, la charge de travail ou encore la bonne entente au sein des équipes peuvent être autant d'éléments qui peuvent influencer sur l'apparition d'une erreur comme sa non-détection par le contrôleur.<sup>26</sup> D'autant que la personne responsable du double contrôle réalise bien souvent d'autres tâches en parallèle. De plus, les tâches de préparation et de double contrôle sont souvent répétitives, et peuvent installer les préparateurs dans une certaine routine, qui à terme peut diminuer leur niveau de vigilance. Ces différents facteurs sources d'erreurs peuvent ainsi s'appliquer à plusieurs manipulateurs en même temps, rendant le double contrôle moins efficace.

P. Bonnabry à l'Hôpital de Genève, a mesuré l'efficacité du double contrôle, en comparaison avec d'une part l'autocontrôle et d'autre part la gravimétrie.<sup>27</sup> La méthode CATO® gravimétrique a démontré sa supériorité, en détectant 100% des erreurs commises. Cependant, les autocontrôles et les doubles contrôles n'ont pas montré de différence dans leur capacité à détecter les erreurs. Ainsi, les opérateurs seuls ont détecté 45,4% des erreurs majeures, et 35,7% des erreurs totales, et les contrôleurs ont détecté 50% des erreurs majeures et 33,3% des erreurs totales. Si cette étude n'est pas quantitativement significative, elle suggère cependant une faible efficacité du contrôle visuel pour les erreurs de volume.

Une autre limite de cette méthode est la précision de l'œil humain, car la lecture des graduations des seringues peut parfois être délicate. En effet, le fait que le préparateur ait les mains prises dans l'isolateur limite son déplacement, ce qui implique un double contrôle « par-dessus l'épaule » qui n'est pas toujours optimal. De plus, les seringues ont des tailles, graduations et sous-graduations variées comme le montre la figure 6, ce qui peut être également

source de confusion. D'autres facteurs peuvent rentrer en jeu dans la facilité de lecture, car certains produits colorés diminuent le contraste des graduations de la seringue.



Figure 6 : Gamme de différentes seringues à usage unique utilisées dans la préparation de chimiothérapies injectables

La traçabilité des manipulations effectuées n'est pas idéale non plus avec cette méthode, car l'attestation de la part du contrôleur, par signature manuelle ou électronique, atteste de la validité de chaque mesure, mais si ce dernier manque une anomalie, il n'y a pas de moyen permettant de reconstruire *a posteriori* l'erreur commise. On comprend ainsi l'intrication étroite qui existe entre méthodes de contrôle de la qualité et exigences de traçabilité.

Au sein du CHU de Nantes, le préparateur fait vérifier chaque mesure de volume prélevé et réintroduit dans le contenant final. Cela induit la réquisition d'un préparateur sur l'équipe présente à un instant T dans l'unité, pour vérifier toutes les mesures effectuées par ses collègues. Cette méthode est plus compliquée à mettre en place quand les effectifs sont réduits notamment lors des gardes ou des congés et quand l'amplitude d'ouverture de l'unité est longue ce qui est le cas au CHRU de Nantes compte tenu de l'importante activité d'hématologie à gérer avec ses urgences potentielles.

En effet, l'UPCO du CHRU de Nantes, prend en charge un nombre important de malades, ayant des profils très différents (pédiatrie, patients adultes, urgences) et atteints de cancers variés (fréquents comme très rares). Elle doit donc être en capacité de s'adapter très rapidement, à la variation d'activité, à la conduite d'essais cliniques, à l'arrivée de nouvelles thérapies, aux prises en charge particulières, à la variabilité des conditionnements... En effet, les centres plus spécialisés où l'activité est plus monolithique, traitent souvent moins de types de cancers et utilisent donc une gamme de cytotoxiques plus réduite, ce qui se prête mieux par exemple aux contrôles analytiques. Si le double contrôle peut paraître archaïque par rapport à ces techniques plus récentes, il offre néanmoins une capacité d'adaptation et une fiabilité que beaucoup de CH considèrent comme le meilleur compromis, comme nous le verrons dans le questionnaire réalisé.

### 3.1.2. Méthodes gravimétriques

Comme expliqué précédemment, les anticancéreux sont l'une des classes de produits impliquant le plus d'erreurs médicamenteuses. De plus, une étude américaine de 1997 conduite dans plusieurs hôpitaux a relevé quelles étaient les erreurs le plus fréquemment rapportées lors des étapes de préparation de médicaments injectables. Il en est ressorti que les erreurs de doses étaient de loin les plus fréquentes, à plus de deux tiers des cas, devant les erreurs de produits, d'étiquetage, de manipulation ou de technique. Les résultats de cette étude sont représentés sur la figure 7 :

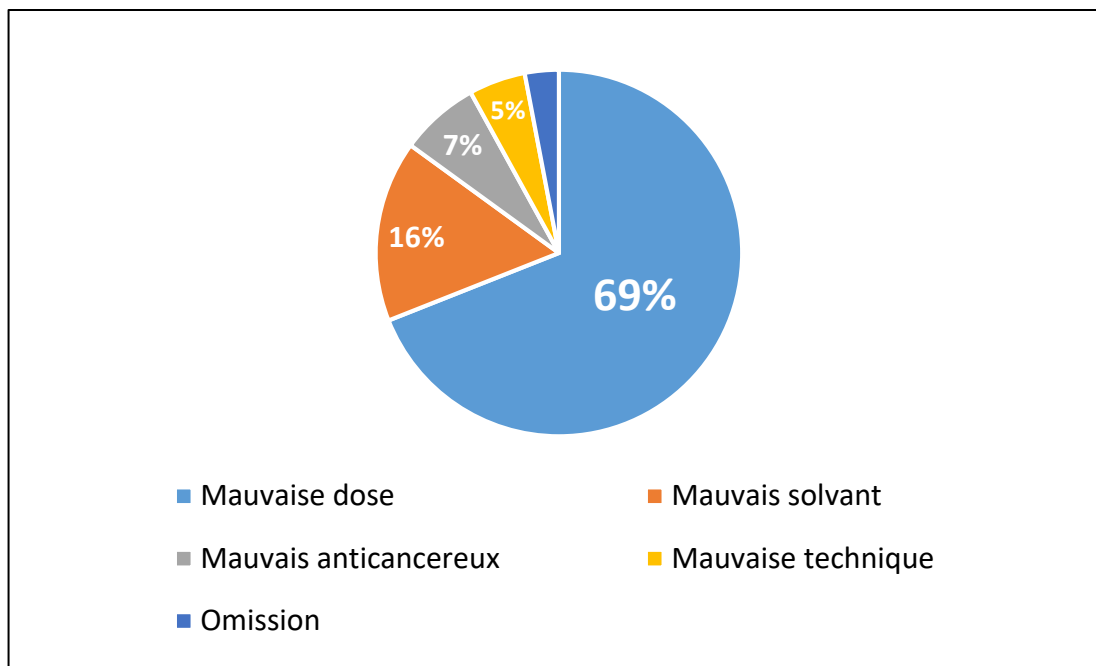


Figure 7 : Part des erreurs observées lors de la préparation de tous types de médicaments stériles pour préparations injectables selon Flynn et al.<sup>28</sup>

Des techniques gravimétriques ont donc été développées pour garantir la mesure de la dose juste. Le dispositif, composé principalement d'une balance de précision, consiste à peser la préparation avant et après ajout de produit, puis à soustraire les masses l'une à l'autre pour obtenir le volume d'anticancéreux utilisé. Cette méthode offre une précision beaucoup plus importante que le contrôle visuel puisque le système de balance atteint une précision au dixième de gramme près.<sup>29</sup>

Cette méthode est relativement simple, économique et rapide (si ce n'est le temps nécessaire au doublement réglementaire de chaque pesée et de leur enregistrement).<sup>30</sup> Elle permet de se soustraire du besoin d'un deuxième préparateur extérieur à la préparation qui vérifie chaque mesure du manipulateur. Les erreurs sont ainsi évitées au cours de la préparation. De plus cette méthode est non destructrice, et permet une gestion facilitée des reliquats de produits anticancéreux qui sont souvent très coûteux, ce qui ajoute à la gravimétrie un avantage économique indéniable.

Le système BD Pyxis™ IV Prep (anciennement BD CATO®) est un exemple d'application commercialisé sur ce principe couplé à un système informatique qui permet un

contrôle et un guidage du préparateur à chaque étape de la préparation. Le système installé sous hotte est présenté figures 8 et 9 :



Figure 8: Système BD Pyxis™ IV Prep sous hotte à flux laminaire

1 : Moniteur informatique équipé du logiciel

2 : Lecteur de codes-barres

3 : Balance

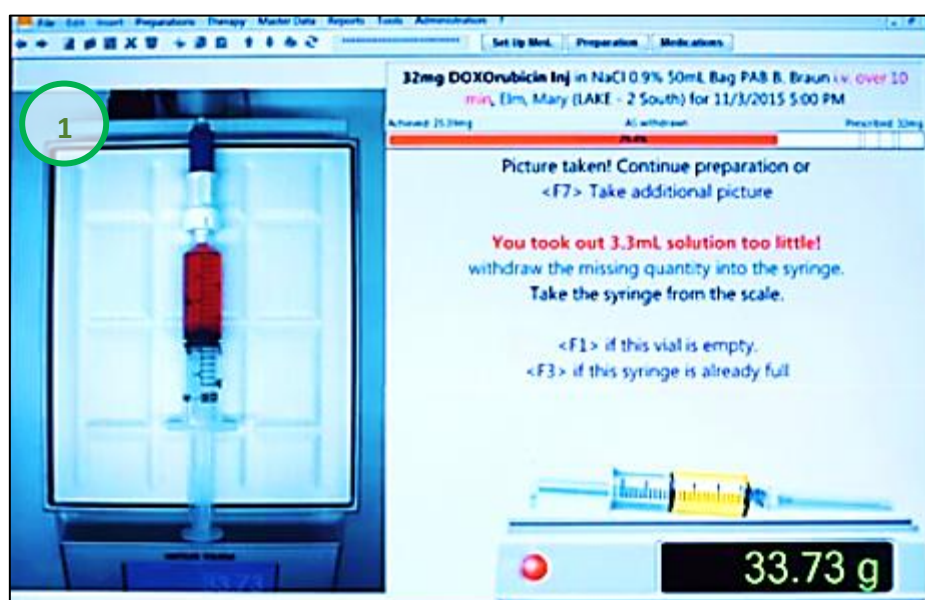


Figure 9 : Capture d'écran du moniteur intégré dans l'isolateur lors d'une pesée.

Le message rouge très didactique indique un volume prélevé non conforme.

Le dispositif est associé au sein de l'isolateur, à un lecteur de code-barres qui permet au préparateur de scanner chaque produit avant son utilisation. La nouvelle version inclue également une caméra, qui enregistre les différentes étapes par prises de cliché des flacons prélevés. Cela évite les erreurs liées à la confusion de produit (23% des erreurs selon Flynn et al. si l'on additionne erreurs de solvant et erreur de médicament)<sup>28</sup>. Cette méthode couvre donc différents types d'erreurs et offre une quasi-autonomie au manipulateur. La traçabilité est également augmentée, et permet une gestion plus facile des dates de péremption et des reliquats.

Bonabry a évalué le logiciel CATO®, une méthode gravimétrique, en comparaison avec un autocontrôle ou un double contrôle. L'étude a montré que le protocole par système gravimétrique (double contrôle) avait détecté plus d'erreurs de préparation (cinq erreurs soit 3,3%) que l'autocontrôle (1,4%) et le double contrôle visuel (2,8%). Il est intéressant de noter que le logiciel a détecté aussi bien des erreurs qualitatives que quantitatives. On remarque également que le système n'a laissé passer aucune erreur majeure, alors que le double contrôle n'a pas décelé deux erreurs de fabrication majeures, conduisant à des préparations sur et sous-dosées (respectivement 190% et 43%). L'autocontrôle n'a pas détecté un sous-dosage à 51% de la dose cible. Les résultats ont par ailleurs montré que le contrôle visuel était peu efficace pour les erreurs de volume. On voit que la gravimétrie est un contrôle qualité intéressant pour pallier les erreurs volumétriques en particulier. Cependant Carrez explique que la gravimétrie n'avait pas montré de réelle supériorité en termes de précision de doses qui étaient en moyenne entre 94,5% et 98,7% de la dose cible *versus* 91,8% et 101,78% pour le contrôle visuel.<sup>7</sup>

La miniaturisation des balances de précision et leur potentielle résistance aux agents stérilisants permet à ce dispositif d'être incorporé dans un isolateur ou une hotte à flux laminaire, mais a pour inconvénient de rajouter des étapes de manipulation à l'intérieur de ces enceintes à l'espace contraint. Un autre inconvénient de cette technique a longtemps été la nécessité de connaître la densité de chaque produit afin de déterminer précisément le volume incorporé. Il fallait donc préalablement paramétrer dans le système informatique la masse volumique de chaque nouveau produit utilisé. Cela n'est plus vraiment un problème dans la pratique aujourd'hui grâce aux données figurant dans le dossier d'enregistrement des médicaments que les industriels des médicaments rendent accessibles. Cependant ce paramètre n'est pas toujours disponible ou facile à déterminer en particulier lors de préparation en essais cliniques en phase précoce de développement. De plus, la variabilité de la masse des contenants

(poches, seringues...) peut être source d'erreur. Enfin il ne permet pas toujours de détecter quel produit est pesé, tâche toujours réalisée par le manipulateur. Il est donc nécessaire de le coupler à un système de double contrôle ou par lecture du code-barres ou data matrix. L'ajout possible de systèmes d'acquisition vidéo intégrés ajoute une couche supplémentaire de contrôle qualitatif et de traçabilité efficace.

## 3.2. Méthodes de contrôle « post-process » finaux

### 3.2.1. Contrôles analytiques

Les contrôles analytiques reposent sur l'analyse quantitative (concentration) et qualitative (analyse de la composition) de la préparation de chimiothérapie une fois terminée. Il existe différentes méthodes pour contrôler la qualité des chimiothérapies injectables, les plus répandues étant la spectrophotométrie et la chromatographie, comme nous pourrions le voir dans les résultats du questionnaire rapportés en deuxième partie.

Les contrôles analytiques n'offrent qu'un contrôle post production et permettent de s'assurer juste avant l'administration au patient qu'il s'agit du bon traitement, avec le bon solvant, à la bonne concentration, et qu'aucun autre produit indésirable n'est présent.

En revanche, la haute précision du dosage permet de s'assurer de la bonne concentration du médicament dans la préparation à la fin des différentes étapes de fabrication. Grâce à une courbe-étalon de l'absorbance du produit en fonction de la concentration à une longueur d'onde précise, on obtient la concentration de l'échantillon de la chimiothérapie.

Les méthodes analytiques offrent une précision qualitative et quantitative supérieure par rapport aux méthodes de contrôle « per-process ». Elles induisent néanmoins des contraintes importantes dans l'utilisation de ces dispositifs.

D'une part, ces machines sont onéreuses, et peu d'établissements peuvent se munir d'assez de machines pour analyser plusieurs préparations en même temps. De plus ces analyses sont assez longues, ce qui implique une organisation en amont optimisée afin que le patient reçoive sa chimiothérapie en temps voulu. En outre, tous les produits ne sont pas analysables par ses techniques. En effet, certaines molécules ne sont pas détectées, ou confondues avec

d'autres, et doivent donc être contrôlées par une autre méthode. Le nombre important de molécules existantes, et la constante innovation conduit les PUI à manipuler et gérer un nombre croissant de spécialités différentes, et il faut donc configurer les outils de contrôle analytique à chaque fois qu'un nouveau produit doit être analysé. Enfin, ces méthodes sont destructrices, car l'échantillon prélevé pour l'analyse ne peut pas être récupéré. Cela implique de préparer un volume plus important de chimiothérapie, et *a fortiori* cela augmente le coût de la préparation de ces médicaments à forte valeur ajoutée. On peut néanmoins faire une dichotomie entre les micro-méthodes, qui ne nécessitent pas plus de quelques centaines de microlitres (tel que l'HPLC ou la FIA qui montre la limite minimum de 100microlitres) de prise d'essai pour réaliser l'analyse, et les macro-méthodes, comme la spectroscopie IR qui nécessitent jusqu'à 1,4mL. Enfin, certaines études menées par spectroscopie Raman laissent envisager la possibilité séduisante de mesures analytiques directement à travers le conditionnement primaire, en évitant ainsi toute nécessité de prélèvement de cytotoxique, et les risques chimique et microbiologique qui en découlent.

#### 3.2.1.1. Spectrophotométrie

La spectroscopie est largement utilisée dans de nombreux domaines. Elle permet une analyse quantitative et qualitative d'une solution échantillon en faisant passer un faisceau lumineux du domaine des ultraviolets (UV) (100 à 400 nanomètres de longueur d'onde), du visible (400 à 750 nm) ou de l'infrarouge (IR) (700 à 1500nm). L'analyse qualitative réside dans la détection de molécules absorbant la lumière à certaines longueurs d'onde. On mesure l'intensité du faisceau après qu'il soit passé au travers la cellule contenant l'échantillon, et l'on obtient un spectre que l'on peut analyser pour identifier la ou les molécules en présence, afin d'obtenir une analyse à la fois qualitative, et quantitative, en utilisant la loi de Beer-Lambert. Cette formule utilise les propriétés d'absorption d'une longueur d'onde par une molécule dans un milieu, proportionnellement à sa concentration. La formule qui en dérive :  $A = \epsilon \cdot C \cdot L$  ( $A$ = Absorbance,  $\epsilon$ = coefficient d'absorption molaire,  $C$ =Concentration molaire de la solution,  $L$ = Longueur de la cuve que traverse le rayon incident) permet d'appliquer ce principe.

Il est donc nécessaire de connaître le coefficient d'absorption molaire du composé à mesurer. D'autre part, la loi de Beer-Lambert ne s'applique pas si la lumière utilisée est polychromatique, si la solution est fluorescente ou hétérogène, si la concentration est trop importante, ou si le soluté donne lieu à des transformations photochimiques.

Afin de connaître la composition de l'échantillon, il faut également connaître le spectre de référence de la molécule à détecter, et tout tracé d'absorbance différent de celui attendu indique la présence d'autres molécules.

Différentes méthodes spectrophotométriques ont été développées, leur utilisation a évolué au fil du temps. Certaines PUI ont ainsi fait le choix d'en combiner plusieurs afin de couvrir un maximum de thérapies analysables.

#### 3.2.1.1.1. Spectrophotométrie UV-Visible

Cette méthode utilise la capacité de certaines molécules à absorber à des longueurs d'onde entre 100 et 750 nm, grâce à un groupement chromophore captant les photons. Il est donc possible de repérer des groupements fonctionnels d'une molécule, mais toutes ne sont donc pas à même d'être analysées par cette technique, ce qui limite la généralisation de son utilisation.

Les éléments constitutifs du système sont présentés sur la figure 10 : la nature de la source lumineuse varie en fonction de la longueur d'onde souhaitée, le monochromateur permet d'avoir un faisceau lumineux d'une seule et même longueur d'onde, et l'épaisseur de la cellule dans laquelle est placé l'échantillon est définie et connue.

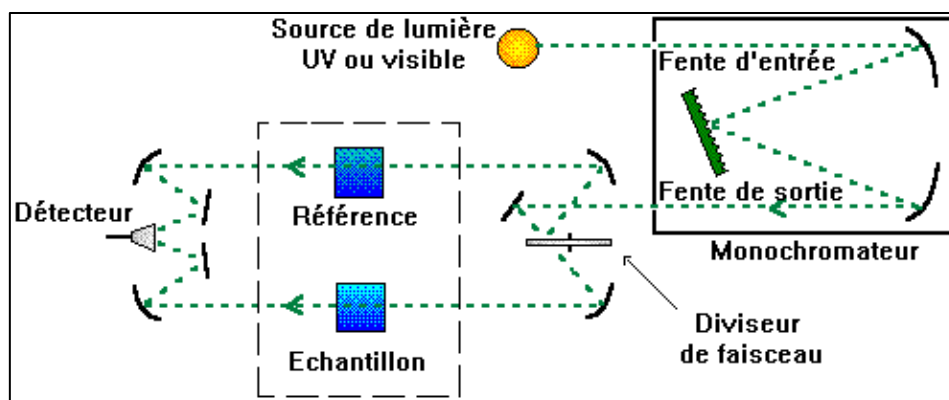


Figure 10 : Représentation des éléments d'un spectrophotomètre<sup>31</sup>

Chaque molécule a un spectre différent en fonction du solvant et des autres molécules présentes dans le milieu. Ainsi la figure 11 représente l'absorbance du 5-Fluorouracile (5FU) et de l'argent (Ag) (colloïdal ou nanofilm 35nm), seuls ou associés en solution aqueuse, en fonction de la longueur d'onde.

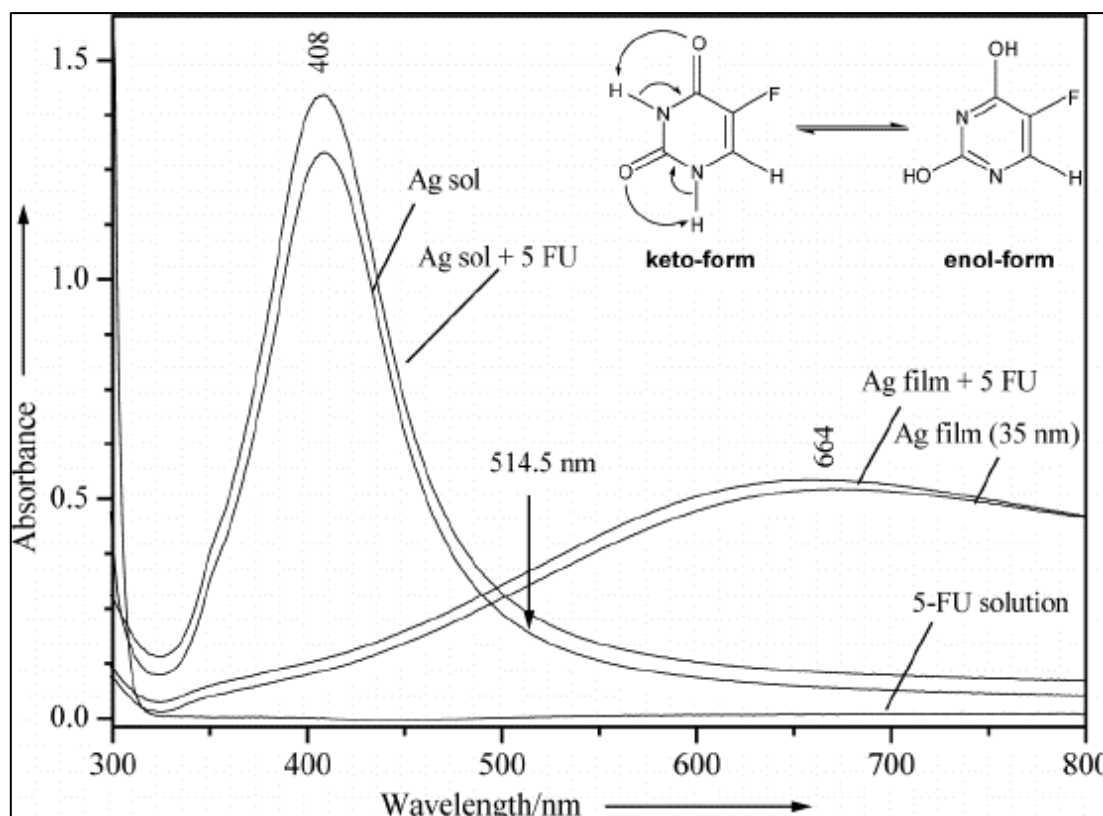


Figure 11 : Spectre d'absorbance UV-Visible de référence du 5-Fluorouracile (5FU) seul ou associé à des particules d'argent (Ag) en milieu aqueux<sup>32</sup>

Aussi est-il nécessaire dans les analyses spectrophotométriques dans l'UV-visible, de connaître deux grandeurs caractéristiques propres à chaque molécule : la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\text{max}}$ ) à laquelle la molécule absorbe le plus, ainsi que le coefficient d'absorption à  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon_{\text{max}}$ ), qui est sa capacité à absorber à cette même longueur d'onde.

A Lassale a évalué les performances de l'automate Druglog® à l'HPNC de Nantes pour une utilisation en routine. Les résultats se sont montrés positifs sur l'identification de neuf molécules, sauf pour le paclitaxel et le docétaxel qui ont révélé une identification croisée du fait de leur homologie spectrale. En revanche les résultats quantitatifs étaient en dessous des attentes, pour lesquels une molécule sur neuf (l'épirubine) présentait une concentration

conforme, à plus ou moins 10%. L'équipe explique les problèmes d'analyse du paclitaxel par le fait que celui-ci présente une nature huileuse, et ne se mélange pas suffisamment à la solution d'où un dérèglement de l'analyse spectrométrique. Ce produit est notamment sensible dans sa manipulation car il ne doit pas être agité sous risque d'apparition de mousse, et sa solubilité ne peut être modifiée par un changement de pH car la molécule ne porte pas de groupement fonctionnel ionisable. L'étude n'a pas montré des résultats quantitatifs suffisamment probants pour envisager une utilisation en routine de DrugLog®.<sup>34</sup>

Bonnabry a testé cette même solution technique aux HUG. Ainsi, sur les treize molécules envisagées pour le nouveau système DrugLog® de PharmacoLog®, le cisplatine, l'ifosfamide et le cyclophosphamide n'ont pas pu rentrer dans l'analyse de routine en raison d'une absorbance insuffisante. Il a été mis en avant sa rapidité de mise en œuvre, avec une durée de 2 à 2,5 minutes en plus dans la préparation. Ce temps est surtout corrélé à la réalisation des prélèvements, car la durée d'analyse en elle-même ne prend que quelques secondes. Les performances de cet automate UV-visible ont également été remises en cause dans cette étude, suite à un taux de non-conformité observé supérieur à 55%, avec des erreurs relatives moyennes sur la concentration qui s'étendent jusqu'à 25% (versus 10% pour QCRx qui a servi de comparatif).<sup>33</sup>

L'impossibilité de tester toutes les molécules ni toutes les formes de préparation reste l'inconvénient principal de ces méthodes et d'un automate tel que DrugLog®. En effet, on a vu que certaines molécules n'étaient pas détectées ou alors étaient confondues. De plus, il s'agit d'une macrométhode, c'est-à-dire que les prélèvements d'échantillon nécessaire à l'analyse ne peuvent se faire sur des petits volumes tels que les seringues, car la prise d'essai (1mL) est proportionnellement trop importante, et aurait un trop grand impact sur le volume injectable final. Cela est d'autant plus pénalisant dans le cas où un deuxième prélèvement serait nécessaire. Par ailleurs, les chimiothérapies par diffuseurs ne sont pas analysables par cette méthode car il n'y a pas de site possible pour le prélèvement. La traçabilité des échantillons, l'interfaçage avec les logiciels de prescription, la calibration et les performances qualitatives et quantitatives de DrugLog® sont également des points d'amélioration à apporter à la solution.<sup>34</sup>

### 3.2.1.1.2. Spectrophotométrie infrarouge

Cette méthode de spectrophotométrie utilise les rayonnements infrarouges pour détecter les molécules qui vont réagir différemment en fonction de la longueur d'onde (ou du nombre d'onde, inversement proportionnel à cette dernière), selon les groupements fonctionnels qu'elles portent. Ainsi, ce sont les liaisons entre les atomes qui la constituent qui vont être sources d'interactions électriques et qui vont ainsi faire varier la transmittance (inversement proportionnelle à l'absorbance), en fonction de la longueur d'onde émise, comme le montre la figure 12 représentant le spectre IR du 5-FU (5-fluoro-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione).

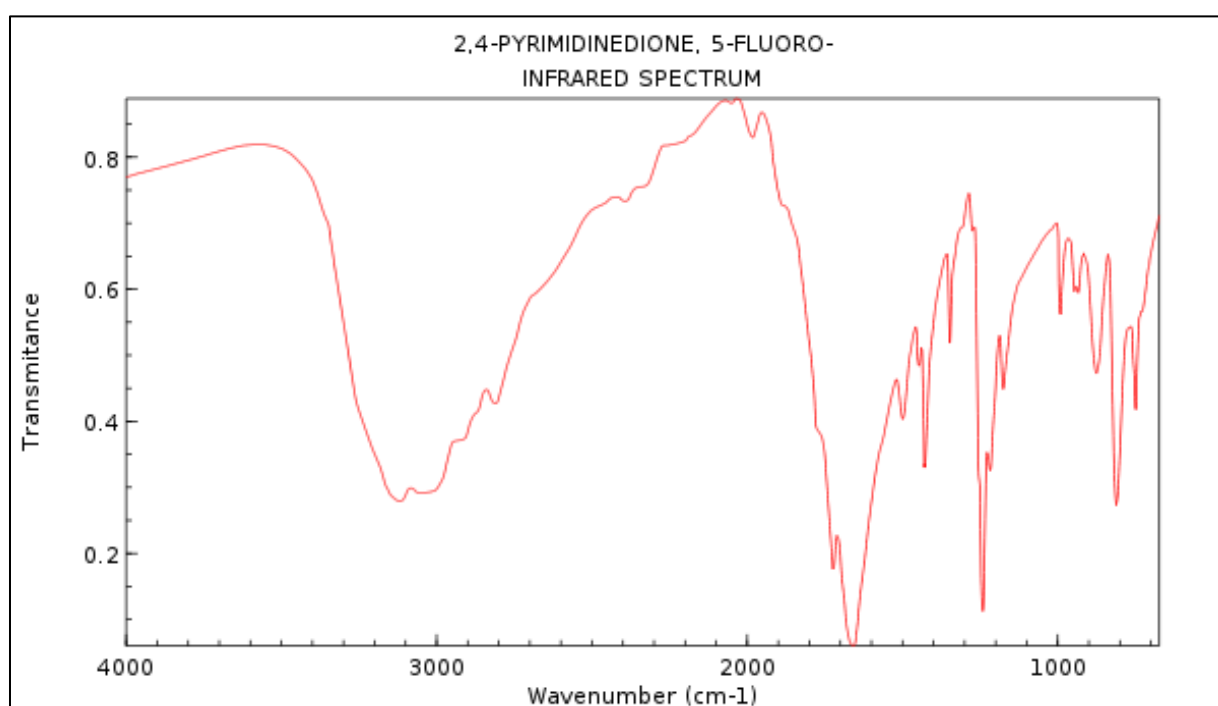


Figure 12 : Spectre infrarouge du 5-FU au spectrophotomètre<sup>35</sup>

Cette méthode permet donc de détecter, reconnaître et doser les molécules présentes dans une préparation grâce à une spectrothèque de différents composés. Chaque molécule analysée a un spectre caractéristique en fonction de ses liaisons atomiques. Le logiciel peut ainsi comparer le spectre obtenu à un spectre de référence pour retrouver les composants en présence avec un indice de fiabilité. Si ce score ne dépasse pas un certain score seuil, l'analyse n'est pas suffisamment fiable et une seconde analyse doit être réalisée.

Il existe différents types de spectrophotomètres à infrarouges : les analyseurs spécialisés utilisant des filtres ou monochromateurs ; et les spectrophotomètres à transformée de Fourier

(IRTF), qui analysent toute la bande spectrale. Ces derniers sont les plus fréquemment utilisés car ils offrent une meilleure résolution sur le domaine analysé, avec une longueur d'onde choisie plus précise et un bruit de fond réduit. Le montage de ce système est présenté dans la figure 13 :

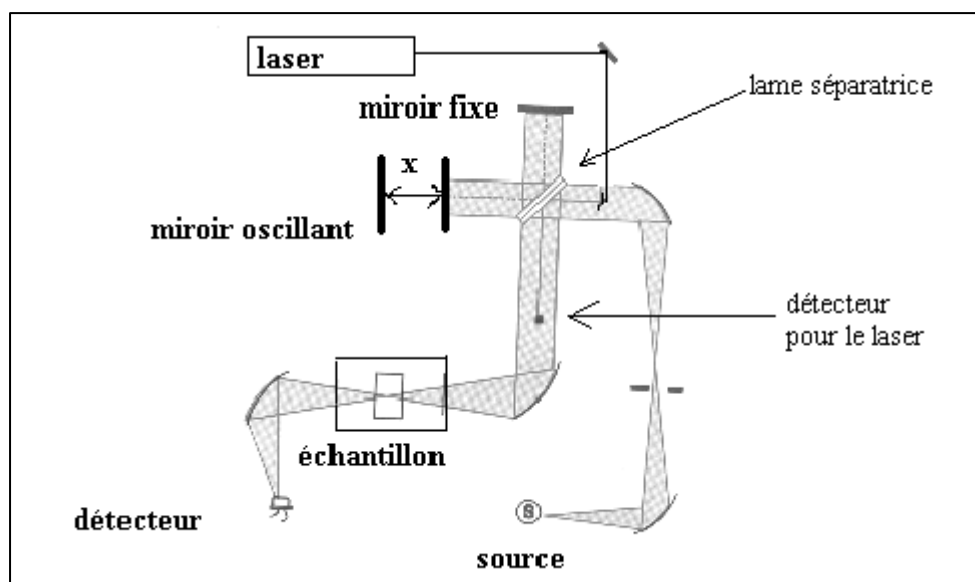


Figure 13 : Eléments d'un spectrophotomètre à transformée de Fourier<sup>36</sup>

L'entreprise Microdom® a développé la solution Multispec®, un spectrophotomètre automate combinant une lecture dans l'ultraviolet et l'infrarouge, offrant une plus grande gamme de composés analysables. Ainsi le CRLCC Jean Perrin de Clermont-Ferrand utilise cette méthode pour le dosage analytique systématique de vingt-sept molécules anticancéreuses. On notera que les anticorps monoclonaux peuvent également être analysés par cette méthode. En 2008 R. Chevrier et al. ont intégré et évalué cet outil pour les 20.000 chimiothérapies annuelles de ce centre. Le prélèvement d'un échantillon de 1,4mL est nécessaire à cette macro-analyse, qui dure en moyenne 90 secondes. 90% des poches sont ainsi dosées en post production, les 10% restants étant probablement des préparations de volume ou concentration trop faibles (pédiatrie) ou destinées aux essais cliniques. Une moyenne mensuelle de 0,5 % des poches a été refaite sur une période de six mois (sans que l'on sache quel écart de conformité a été choisi (classiquement 10%).<sup>37</sup>

### 3.2.1.1.3. Spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman est une méthode analytique vibrationnelle utilisant l'effet du même nom, principe selon lequel les molécules présentes dans un milieu modifient la fréquence de la lumière y circulant. Ainsi un faisceau monochromatique est émis à travers l'échantillon à analyser, et la mesure spectroscopique permet de recueillir les décalages des fréquences du spectre diffusé en sortie afin de lire la constitution de l'analyte, en particulier par reconnaissance de structures carbonées non polaires pour lesquelles cette méthode est particulièrement sensible.<sup>38</sup> La spectroscopie Raman est complémentaire de la spectrométrie IR. En effet les deux méthodes utilisent la vibration moléculaire des éléments en présence, à la différence que l'eau est un solvant mieux adapté pour l'effet Raman car elle absorbe beaucoup dans l'infrarouge. La figure 14 représente un exemple de spectre Raman :

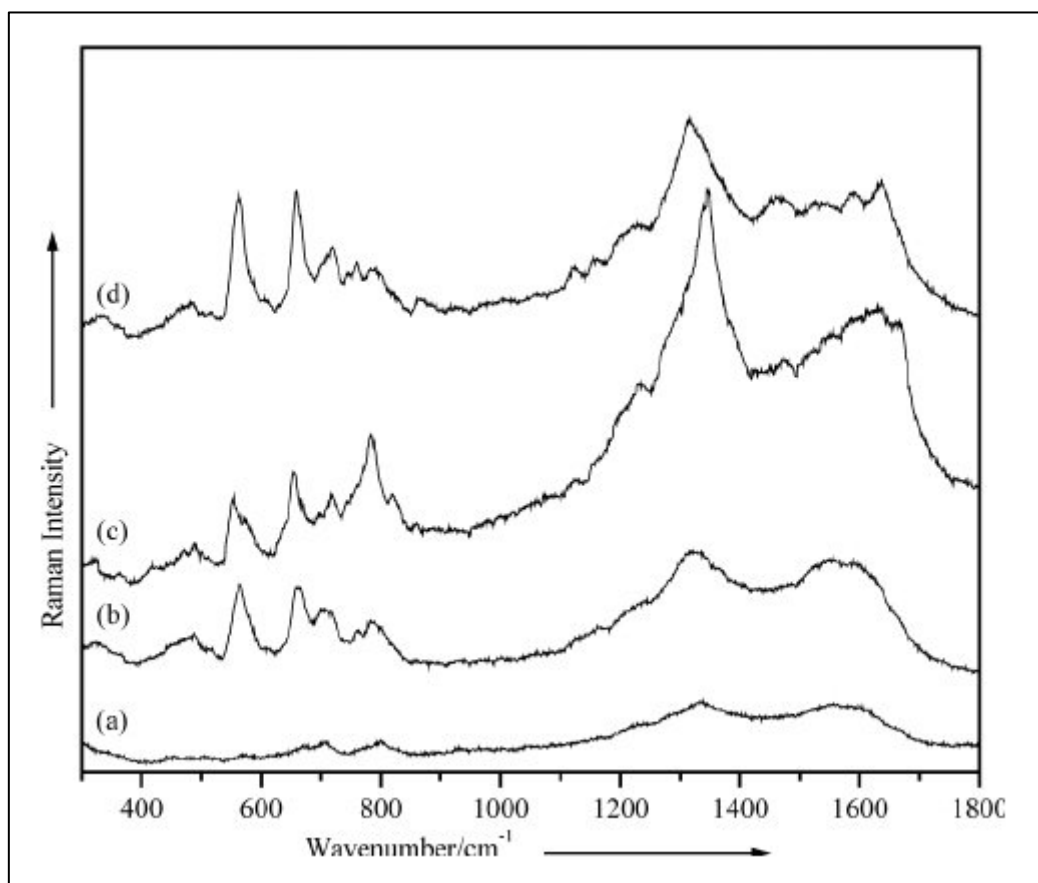


Figure 14 : Spectre Raman du 5FU<sup>32</sup>

Cette macro-méthode (1mL en prise d'essai) offre un spectre d'analyse relativement large, et la durée de la procédure est inférieure à deux minutes. Nardella et al. ont obtenu des

résultats très encourageants d'identification des chimiothérapies injectables. Sur 5742 préparations analysées, solvants et principes actifs étaient bien identifiés dans respectivement 99,4% et 99,6% des cas, et seulement 1,52% des préparations dépassaient la limite de 15% d'écart avec la contraction théorique cible.<sup>39</sup> Les auteurs ont remarqué que les préparations de faibles volume et concentration montraient des taux de non-conformité supérieur ; et ont donc fixé une limite minimale de contrôle des poches à 50mL. Cela signifie que dans la pratique les analyses de la grande majorité des préparations pédiatriques par exemple devront s'effectuer par une autre méthode.<sup>40</sup>

A l'instar du Multispec® qui combine spectrométrie UV-Visible et Infrarouge, certains automates associent la spectroscopie Raman et la spectrophotométrie UV (QC-Prep®, QCRx®). Leur prix d'acquisition est élevé (environ 80.000€ par poste pour QC-Prep®) mais le coût par analyse, en incluant les consommables et le coût par technicien, est raisonnable, autour d'1,2€ (Nardella et al. pour l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse). Ces auteurs estiment à trois mois de formation le besoin pour rendre opérationnel un technicien compétent en routine sur un périmètre d'une quarantaine de spécialités analysées. Ces méthodes donc bien plus coûteuses que l'HPLC par exemple, et à l'heure où l'efficacité est un critère essentiel dans le choix des installations des services de santé, les technologies UV / FT-IR et Raman ne sont pas les standards. Il convient de noter qu'une plateforme mal calibrée peut être à l'origine de la destruction à tort de nombreuses préparations qualifiées comme non conformes. Cependant ces techniques offrent une analyse rapide (90 secondes), une plus grande spécificité que le Multispec®<sup>41</sup>, ainsi qu'une gamme d'analyse large et des capacités d'analyse sur des préparations de faibles volumes.

Ainsi, Chouquet et al. ont pu contrôler en 2014 la qualité de 87% des 7.000 chimiothérapies injectables préparées pour le service d'onco-hématologie pédiatrique de l'hôpital Armand Trousseau à Paris, par spectromètre UV-RAMAN QCPrep+®.<sup>42</sup> 16 molécules ont été analysées. Avec un seuil de tolérance fixé à +/-15% de la concentration cible, ces auteurs ont observé un taux de conformité de 87% au total, et 90,3% pour les poches et seringues de faible volume (entre 20 et 50mL.) qui représentaient 70% des contrôles réalisés. Les échantillons prélevés (900 microlitres) pour chaque analyse représentaient 1,96% pour les préparations de 50mL et 4,76% pour celles de 20mL, ce qui n'est pas négligeable, même si le sur-remplissage du conditionnement avec 1mL de diluant compense le volume de prélèvement.

Une dernière contrainte relevée est l'impossibilité de réaliser un second prélèvement en cas de non-conformité.

Un autre avantage offert par la solution Raman est la possibilité d'analyser la composition d'un milieu sans l'extraire de son contenant, si celui-ci est uniforme. Des résultats probants ont été observés par Cassard et al. à l'hôpital Necker sur les oxazaphosphorines par lecture directe à travers le perfuseur. Les résultats obtenus étaient très proches de ceux obtenus par HPLC et l'exactitude était supérieure à 95% ( $p < 0,001$ ).<sup>43</sup> Une étude conduite au Centre René Gauducheau à Nantes sur les applications de cette méthode montre qu'elle n'est pas encore applicable avec toutes les molécules. Ainsi, sur 19 molécules testées à trois concentrations différentes, environ la moitié répond au signal. Pour les molécules répondeuses, les coefficients de corrélation entre intensité du signal et concentration calculée sont tous supérieurs à 0.98. S'il ne sera pas possible d'appliquer cette méthode à toutes les molécules notamment aux platines qui ne répondent pas, la recherche pose des bases encourageantes qui permettraient d'aller vers des analyses rapides, non destructrices, et peut-être implémentables dans des robots.<sup>44</sup>

### 3.2.2. Chromatographie

La chromatographie est une méthode analytique dite séparative, utilisant les propriétés des molécules présentes dans un échantillon, qui réagissent plus ou moins avec la phase stationnaire (solide) et la phase mobile (liquide). Les éléments peuvent ainsi être séparés physiquement grâce à leurs différentes vitesses de migration, puis mesurés et interprétés sur le chromatogramme qui représente cette séparation. La phase mobile éluante est constituée d'un mélange de solvants choisis en fonction de leur polarité, afin d'avoir un pouvoir éluant satisfaisant tout en gardant les analytes dilués dans la solution.

#### 3.2.2.1. Chromatographie liquide haute performance (CLHP)

La chromatographie liquide haute performance fonctionne sur le principe décrit ci-dessus, avec des volumes d'éluant faibles et une précision de lecture très importante. L'éluant emporte l'analyte qui passe à travers différentes phases stationnaires plus ou moins poreuses comme de la silice ou des polymères, et un détecteur basé sur de la spectroscopie ou fluoroscopie enregistre les différents composés qui sortent à des temps différents au cours de

l'analyse. Ainsi la lecture qualitative se fait par mesure des différents pics espacés en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques, et le dosage quantitatif est opéré par la mesure de l'aire de ces pics sur le tracé. Le principal avantage de la méthode CLHP est la possibilité de faire des analyses qualitative et quantitative précises, avec une fiabilité importante ce qui en fait un contrôle libératoire intéressant. C'est également ce que l'on appelle une semi micro-méthode, c'est à dire que la prise d'essai nécessaire est seulement de 250 microlitres, ce qui offre la possibilité d'analyser des préparations à faible volume et concentration.<sup>45</sup>

Il existe trois types de dosages différents en fonction de l'étalonnage utilisé. L'étalonnage externe sert à détecter des éléments d'un échantillon en comparant les résultats avec au moins deux chromatogrammes étalons préalables. Cette technique est utilisée lorsque le volume injecté dans l'appareil est précis.

La méthode d'étalonnage interne peut être employée lorsque le volume injecté dans la CLHP est moins précis (fidélité inférieure à 1%). Elle repose sur l'ajout à la fois dans l'étalon et dans l'échantillon, d'une espèce inerte appelée étalon interne. Cet étalon ne doit pas déjà se trouver dans l'échantillon analysé, doit être distinguable des molécules à mesurer, et avoir des propriétés physico chimiques proches. Cette technique est un peu plus longue mais est communément utilisée car elle permet de s'affranchir de certaines variations comme les erreurs de prise d'échantillon, de dilution, de volumes ou concentrations faibles ou variables.

Enfin la méthode de la normalisation interne est encore plus longue car nécessite des chromatogrammes étalons pour toutes les espèces présentes dans l'échantillon. Il est donc requis de connaître tous les produits à identifier.<sup>46</sup>

Le coût d'acquisition de ce type de matériel demeure cependant important (45.000 euros), et il nécessite des moyens matériels et humains relativement élevés pour le mettre en œuvre, notamment pour les problématiques de prélèvement d'échantillon, de formation à la manipulation, utilisation, lecture, et maintenance, ainsi que les différents consommables qu'il implique.

La CLHP présentait comme inconvénient principal une durée d'analyse trop longue (jusqu'à 4 heures) pour effectuer un contrôle pré-administration et induisait donc un risque pour le patient, en particulier quand le résultat était postérieur à l'administration du produit. Les

avancées technologiques ont permis le développement de nouveaux systèmes automatisés offrant une analyse en quelques minutes, comme au centre Pompidou (AP-HP) qui utilise un carrousel d'injection à colonne courte pour réduire le temps d'analyse à 3 minutes.<sup>47</sup> Le CHU de Bordeaux a aussi développé un nouveau système reposant sur six colonnes, dont quatre sont couplées avec un détecteur UV-Visible, la dernière utilisant un procédé d'injection en flux continu (FIA) que nous décrirons ultérieurement. Cette méthode donne des résultats en 3 minutes et 30 secondes, avec un aliquot de seulement 100µl (micro-méthode) qui ne modifie pas la concentration finale.<sup>48</sup>

### 3.2.2.2. Chromatographie sur couche mince haute performance

La chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) repose sur le déplacement de la phase mobile sur une plaque poreuse par capillarité. Les différents composés sont identifiés par différentes migrations sur la plaque en fonction de leur facteur de rétention (Rf). Cette méthode a été très utilisée pour l'analyse post-préparation de nombreuses préparations de chimiothérapies. P. Bourget et al. (IGR) utilisent la plateforme HPTLC-CAMAG® qui offre un potentiel d'une soixantaine de dépôts d'échantillons par plaque pour une même analyse.<sup>49</sup> Un des principaux atouts de cette méthode est la prise d'essai nécessaire très faible. En effet les échantillons sont déposés sur la plaque de migration par pulvérisation de seulement quelques centaines de nanolitres. Le développement chromatographique par migration est obtenu en un temps relativement court (dix minutes), permettant un rendement intéressant de 250 mesures par jour, pour un prix par analyse proche d'1,5€. Une étude menée en 2003 sur les vinca-alcaloïdes a révélé un taux de conformité de 97,8% (à +/- 10% de la concentration théorique), sur 65,4% des préparations de ce type sur six mois. Les préparations non conformes étaient dues à un défaut d'homogénéisation avant le prélèvement. Aucun problème de mauvaise identification n'a été relevé. Les auteurs ont pu utiliser cette méthode pour 24 agents cytotoxiques.<sup>50</sup>

L'inconvénient principal de cette méthode est sa mise en œuvre, qui implique plusieurs étapes de manipulation (préparation, migration, séchage, révélation, lecture densitométrique, intégration)<sup>34</sup>. Le cout par analyse rapporté par Paci *et al.* se situait aux alentours de 3 euros par analyse, ce qui en fait une méthode relativement abordable, si ce n'est le coût d'acquisition de la machine initial qui représente un investissement conséquent.<sup>51</sup> Depuis l'automatisation

offerte par d'autres méthodes analytiques comme la chromatographie liquide haute performance, l'utilisation de la chromatographie sur couche mince haute performance ne s'est pas généralisée.

### 3.2.2.3. Injection en flux continu : FIA (« Flow Injection Analysis »)

L'injection en flux continu est une méthode reposant sur l'injection d'un très faible volume de solution à analyser dans un fluide en mouvement non segmenté, dont on peut faire varier les propriétés et la nature afin de séparer les composés en présence par des processus chimiques, physico-chimiques ou physiques, grâce à une dispersion-dilution de l'échantillon. Le principe de ce procédé est synthétisé dans la figure 15 :

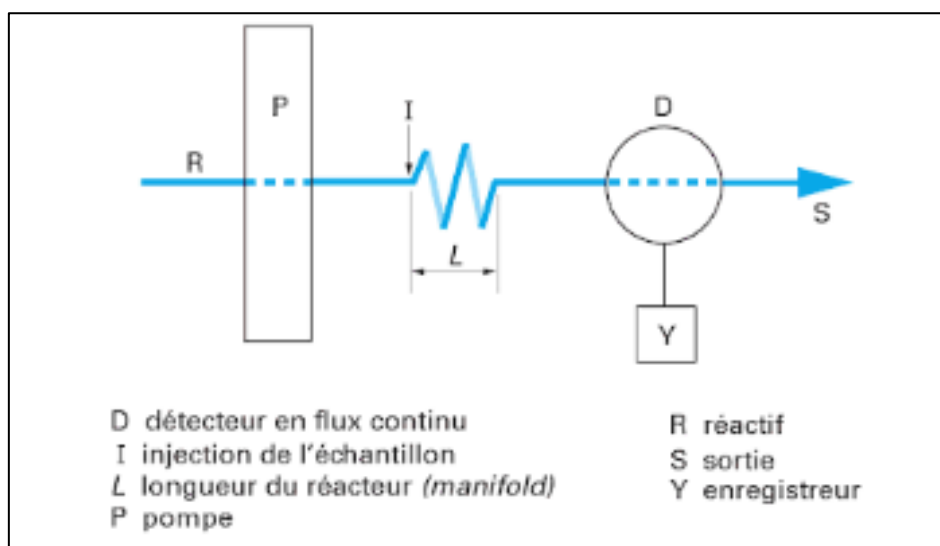


Figure 15 : Appareillage simple de FIA

Les CHRU de Bordeaux et Nancy ont mis en place cette méthode, couplée soit avec une CLHP-UV-diode, soit avec une barrette de diodes (FIA-DAD). Dans les deux cas le système a permis d'objectiver des limites quant au nombre de molécules analysables du fait notamment d'une non-discrimination de certaines molécules entre elles, comme la vindésine et la vinblastine, ou les différents sels de platine. D'autres molécules ne sont pas lisibles car leurs excipients interféraient avec les lecteurs spectroscopiques. Enfin, les anticorps monoclonaux et les préparations dans les pompes portables et les cassettes ne sont pas compatibles avec cette méthode analytique.<sup>41</sup> L'utilisation FIA – CLHP à Bordeaux n'a montré aucune erreur qualitative et un taux de non-conformité quantitative de 7,7%, (15% de tolérance) à cause de

défauts d'homogénéisation et de résidus de diluants lors des prélèvements. Le système a coûté à cet hôpital 50.000€, en plus de coûts annuels d'utilisation en routine de 10.000€ pour 10.000 à 12.000 contrôles, ce qui représente un coût par analyse inférieur à 1€, et moins de 0.2% du budget en anticancéreux.<sup>48</sup> De plus il s'agit d'une micro-méthode nécessitant seulement une centaine de microlitre de prélèvement. Cependant ces méthodes ne sont pas applicables sur assez d'anticancéreux pour pouvoir être utilisées en routine, comme le montre les résultats du questionnaire présenté en deuxième partie, Aujourd'hui ces méthodes restent exploratoires en l'état.

### 3.3. Contrôles vidéo

Le contrôle de la préparation de chimiothérapies par retransmission vidéo directe existe dans quelques structures. Cependant les installations en question ne permettent à un manipulateur que de vérifier sur un poste de contrôle les manipulations faites par ses collègues, ou éventuellement de regarder *a posteriori* l'enregistrement si un doute survient ou une vérification s'impose. Ainsi il ne s'agit finalement que d'une amélioration de la méthode de contrôle visuel, grâce à laquelle le contrôleur n'a plus besoin de se déplacer à chaque manipulation. Ce dispositif ajoute également une dimension de traçabilité puisque l'enregistrement peut être visualisé *a posteriori* en cas de doute ou d'évènement indésirable survenu.

Un pharmacien responsable de la production des chimiothérapies injectables de l'hôpital de La Rochelle, le Dr B. Lefranc, a développé il y a quelques années en partenariat avec une « start-up » devenue la société Eurocam® un système de caméra bien plus avancé et offrant de nombreuses possibilités de contrôle.

Le dispositif repose sur un couple de caméras installées sur chaque poste de préparation, d'un écran de contrôle disposé sur la vitre de l'isolateur à côté du préparateur, et d'un logiciel intégré reliant caméras, écrans, et système informatique connecté au moniteur du pharmacien responsable ou du personnel habilité. La photographie 16 montre l'emplacement des deux caméras :



Figure 16 : Illustration du duo de caméras du système DrugCam<sup>52</sup>

1 : Caméra tournée vers l'intérieur filmant les flacons et les seringues

2 : Caméra extérieure filmant l'ensemble du plan de travail et les gestes du préparateur

L'une des caméras est fixée sur la partie extérieure de la vitre de l'isolateur ou de la hotte. Elle sert à filmer l'ensemble de l'espace de travail. On y voit donc les mains du préparateur et tout le matériel disposé sur son plan de travail pour la préparation. Tous ses gestes sont filmés et archivés automatiquement par la caméra qui a également pour vocation d'assurer la traçabilité des manipulations lors de la préparation, en permettant au pharmacien responsable de les visionner *a posteriori* seulement en cas de forçage d'une étape ou d'un doute, afin de prendre les bonnes mesures correctives (correction de la cause de l'erreur, formation adaptée, révision des procédures et le cas échéant voire libération dérogatoire du produit non conforme). L'archivage de ces vidéos de préparation constitue également un élément de sécurité qui peut s'avérer utile sur le plan médical-légal.<sup>53</sup>

La deuxième caméra sert véritablement au contrôle, car elle reconnaît et enregistre les étiquettes des produits qui lui sont présentés, ainsi que chaque volume prélevé. Cette dernière est donc placée à l'intérieur de l'isolateur juste devant le préparateur, et filme vers l'espace de travail. Une plateforme blanche en PVC est installée juste devant, et c'est à cet emplacement que le matériel doit être présenté par le manipulateur. Cette caméra est capable de reconnaître le flacon de chimiothérapie présenté à elle grâce à une bibliothèque d'images pré-paramétrées,

ainsi que les volumes prélevés tout au long de la manipulation. La capture d'écran en figure 17 représente l'affichage que peut lire le manipulateur lorsque survient une erreur (écran 1), ou lorsque tout est conforme au protocole de préparation paramétré (écran 2).

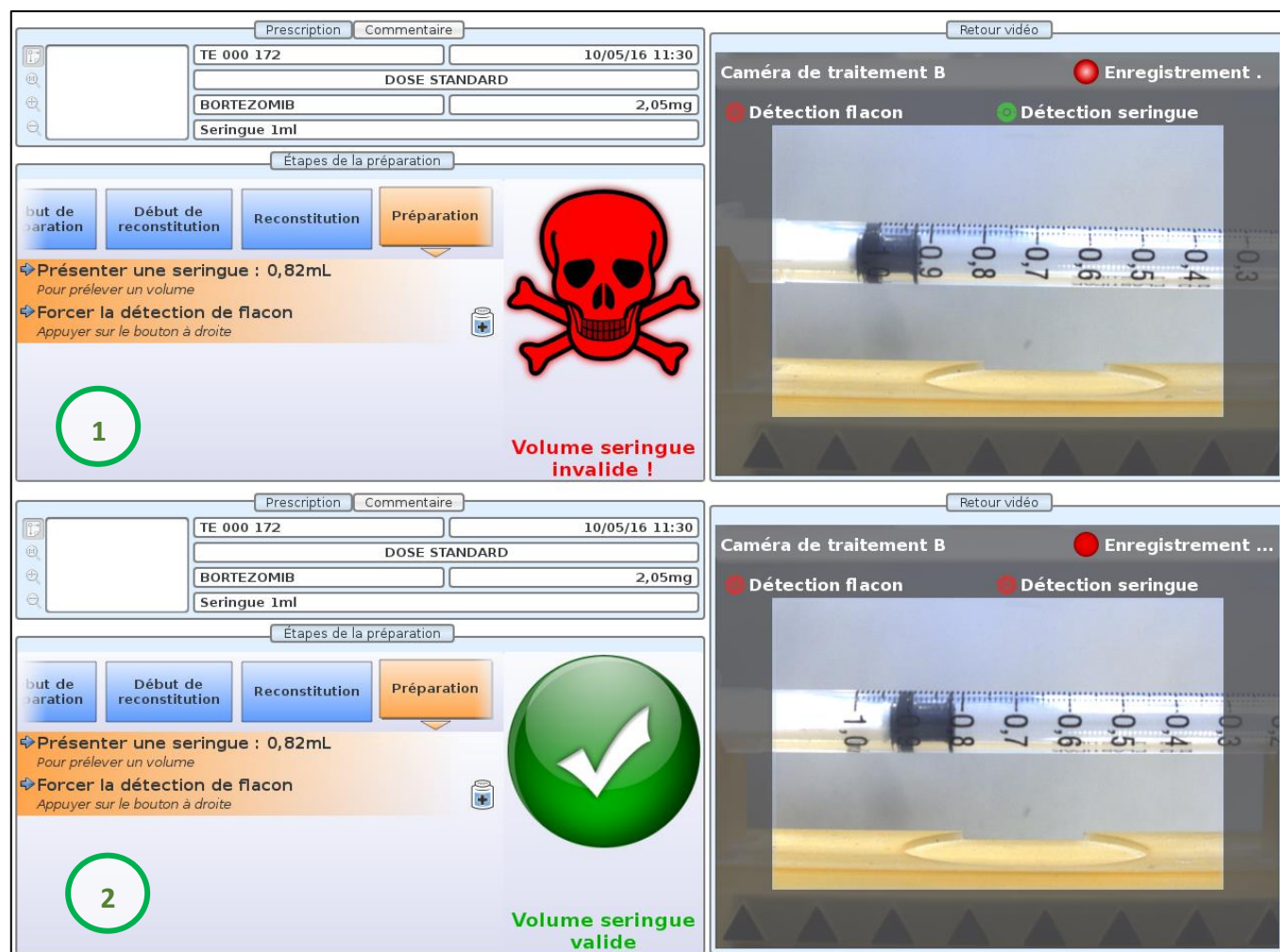


Figure 17 : Captures d'écran du système DrugCam<sup>54</sup>

1 : Lors d'une manipulation non conforme au protocole de préparation

2 : Lors d'une manipulation conforme au protocole de préparation

Ces affichages et les prises vidéo peuvent également être lus *a posteriori* par le pharmacien habilité pour vérification en cas de problème ou de doute, et éventuellement alerter sur le retrait nécessaire de la préparation si une étape a été « forcée », c'est-à-dire que le programme affiche un défaut ou le non-respect d'une mesure, et que le préparateur a forcé le système à passer à l'étape suivante. Le pharmacien habilité en est alors alerté sur son poste.

Cette méthode de contrôle émergente connaît un succès relativement important depuis sa commercialisation en 2014, après la première installation au sein du CH de la Rochelle où elle a été développée et qualifiée. A la PUI de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse C Guillemot a mesuré une augmentation de 47 secondes par préparation. La figure 18 montre une comparaison du temps de contrôle par rapport à d'autres méthodes. On observe une économie de temps grâce à l'outil DrugCam®. Ainsi le temps ajouté lors de la préparation est gagné sur le temps total avant libération.<sup>41</sup>

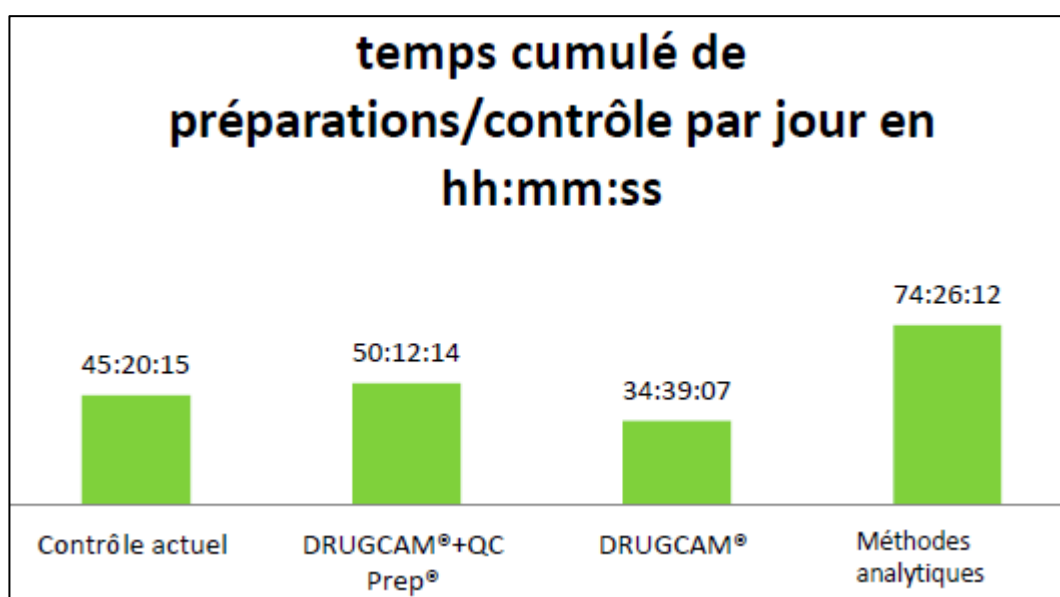


Figure 18 : Temps cumules de préparation et de contrôle pour l'ensemble des préparations d'une journée type (En hh :mm :ss)

Cette figure montre le temps total pour chaque méthode utilisée, en cumulant préparation *stricto sensu*, gestes de contrôles, analyse per et post préparations, et libération. On remarque ainsi que le temps de présentation à la caméra de contrôle est ensuite gagné sur le temps de libération par rapport au temps de contrôle analytique s'ajoutant à la fin dans les autres méthodes.

Si elle offre un gain de temps non négligeable et la possibilité de retracer les étapes de la fabrication, il existe encore des limites à cette solution. Certains produits colorés (en particulier rouges ou bleus) ou foncés posent des problèmes de lecture par la caméra. Les médicaments expérimentaux nécessitent une manipulation manuelle pour identifier le numéro

du flacon. Ainsi, C. Guillemot chiffre les préparations contrôlables par cette méthode à 93% des anticancéreux standards injectables, et 74% des médicaments expérimentaux injectables. D'autres limites sont à noter comme le besoin de montrer le volume de la seringue à zéro, de changer de support de présentation pour les seringues de 1 et de 5mL, ou encore d'avoir un data matrix sur la poche de solvant afin de l'identifier.

G Le Roch a évalué à l'IUC de Toulouse le rapport coût-efficacité lors de la mise en place de DrugCam® dans le service, en comparaison à une méthode analytique. L'étude a démontré que cette méthode de contrôle est moins onéreuse que le contrôle analytique (rapporté à l'activité). En effet, une augmentation de 1% du nombre de préparations contrôlées implique un surcoût de 600€ avec une méthode analytique, *versus* un surcoût calculé 200€ pour la méthode vidéo, qui permet de surcroît de multiplier le taux de préparations contrôlables par trois.<sup>41</sup>

Cette solution est encore récente et peu de retours d'expérience sont publiés pour le moment. Aussi a-t-on des résultats sur les performances techniques et sur les temps de préparation, mais aucune publication ne mentionne la possibilité de « gagner » un poste de préparateur-contrôleur que l'on réattribuerait à un poste de préparation augmentant ainsi la productivité globale. En effet, le coût d'équipement d'un poste de travail équipé d'une solution DrugCam revient environ à 29.000€, auxquels il faut ajouter 15% en coûts de maintenance annuels ce qui n'est pas forcément rentable économiquement. D'autant que l'IUC a évalué pour une telle installation, le besoin de recruter un PPH et un technicien supplémentaire.

L'usage en routine d'une telle technologie permettra probablement à plus long terme d'évaluer sa rentabilité médico-économique réelle. Il existe également certaines problématiques auxquelles sera confrontée cette méthode dans les années à venir avant une éventuelle démocratisation. En particulier le statut qu'elle occupe légalement. Car si son rôle de contrôle valide à lui seul la conformité d'une préparation, alors le dispositif est considéré comme un dispositif médical de classe 2 potentiellement. Se posera également le temps et le support d'archivage des vidéos de contrôle, et leur valeur comme preuve légale.

### 3.4.Robots et automates

Les avancées techniques en termes d'automatisation et de robotique permettent d'envisager l'utilisation d'automates de pharmacotechnie appliqués à la préparation de chimiothérapies et de tout autre médicament injectable sensible. Leur avantage principal est évidemment un gain important dans la sécurité. Pour le manipulateur dans un premier temps, car tout est effectué dans une enceinte confinée, donc le préparateur n'a plus de contact direct avec ces produits dangereux, et l'automatisation évite l'itération de gestes répétitifs sans pauses, qui favorisent les erreurs et l'apparition de troubles musculo-squelettiques. Le gain de sécurisation est également à l'avantage du patient grâce à l'élimination de l'erreur humaine et par la possibilité de tout faire sous atmosphère stérile sans risque de contamination extérieure.

Ces dispositifs innovants ne sont pas encore implantés de manière généralisée dans les établissements de soin et les PUI, car ils constituent un véritable défi technique, organisationnel et financier. En effet il apparaît que le gain en productivité est encore limité à ce jour, selon un atelier organisé lors d'Hopipharm, congrès du Syndicat national des pharmaciens des établissements publics de santé (Synprefh) qui s'est tenu en 2018 à Bordeaux.

Un des modèles existants à ce jour est le robot Kiro Oncology® de la marque Grifols®, présenté sur la figure 19.



Figure 19 : Photographie du robot Kiro Oncology®,<sup>55</sup>

Les deux bras articulés manipulent les produits dans une enceinte à flux d'air laminaire, pour la préparation de poches de chimiothérapies. Des cycles programmés permettent la réalisation des préparations demandées, et le nettoyage de l'enceinte est également automatisé. Seul l'approvisionnement du robot en matériel et le vidage des déchets nécessitent une intervention humaine.

Ce système associe différentes techniques pour garantir l'exactitude de la préparation « Pré », « Per » et « Post-process » : le système calcule automatiquement le matériel et quantités nécessaires selon la prescription validée, il reconnaît chaque produit par lecture du code-barres (caméra), et les volumes prélevés sont contrôlés et également pesés tout au long du processus. Enfin la traçabilité du produit final est garantie par une étiquette imprimée dès le début du process, qui contient un code-barres et un numéro correspondant à l'emplacement du produit au sein de l'automate.<sup>56</sup>

Ce robot a été installé au CHRU de Bordeaux dans le cadre d'un partenariat d'innovation, dans un premier temps pour la préparation de produits non cytotoxiques (anticorps monoclonaux et anti-infectieux). Les avantages énumérés précédemment ont été confirmés par l'équipe pharmaceutique, mais l'avantage lié à la productivité n'a pas été objectivé. Le Dr A. Berroneau, pharmacienne responsable de la production des médicaments injectables à l'hôpital Haut-Lévêque estime que le gain offert par cette solution n'est observable qu'à grande échelle, sur des lots importants préparés en série. Or cela n'est pas applicable partout, ni pour les petites structures où les préparations se font patient par patient, ni pour la réponse à la production en urgence de petits lots, car il est compliqué d'interrompre un cycle en cours. En outre, il faut compter entre 400.000 et 500.000 euros pour installer une seule machine. Les directions hospitalières en attendent donc, en plus des gains de qualité et de sécurité, une rentabilité économique, atteignable qu'à partir d'un certain volume d'activité.

L'arrivée de telles solutions a fait également naître des inquiétudes chez certains préparateurs qui craignent de perdre leur expertise et se voir remplacer par des machines. Cela n'a pas été le cas puisque les opérateurs ont finalement appris à gérer seuls les cycles de préparation, et ont ainsi acquis d'autres compétences leur permettant de contrôler l'ensemble du processus.

A ce jour, toutes les préparations ne sont pas encore prises en charge par cette solution, et les préparateurs ont encore des préparations à effectuer manuellement. On peut imaginer qu'à terme les automates seront capables de s'adapter à n'importe quel type de préparation et sur tous types de volumes, ce qui réduira nécessairement le besoin humain. Mais là encore, des besoins complémentaires de compétences techniques en robotique vont émerger. L'Hotel-Dieu de Paris (AP-HP), le seul autre hôpital à être équipé du système Kiro Oncology® a ainsi pu faire face à une concentration d'activité avec un personnel en diminution.

Un autre automate, Iv.Station®, a été testé au CHU de Namur en Belgique pour la réalisation de 17.000 préparations injectables, et le même constat a été établi avec un fort bénéfice au niveau de la qualité et de la sécurité, mais sans gain de temps ni de productivité. Le fabricant Omnicell® prévoit de le commercialiser dans les établissements Français à partir de 2020.<sup>57</sup>

Les outils automatisés vont sans aucun doute se développer dans les années à venir et représentent le futur des plateaux de pharmacotechnie, grâce à l'élimination d'erreurs humaines, de la traçabilité de toutes les étapes de préparation et du gain potentiel en performance et productivité. Les enjeux viendront des coûts de ces robots, pour l'instant peu rentables si le nombre de chimiothérapies n'est pas suffisant. On peut imaginer que les plus grands centres pourront s'en équiper, tandis que les plus petits se regrouperont autour de ces derniers pour mutualiser leurs moyens.

Avant la démocratisation d'automates capables de réaliser tous types de préparation, des solutions intermédiaires de semi-automatisation se développeront probablement, comme la pompe péristaltique Repeater® de Baxa®, testée par le CH de Poissy pour la préparation de doses standards de cytotoxiques. Comparée à une méthode de préparation manuelle, celle-ci a démontré un temps total de préparation réduit de moitié, grâce à un temps d'analyse requis dix fois inférieur, tout en réduisant la pénibilité de la tâche pour le personnel.<sup>58</sup>

La première indication possible d'un tel dispositif en clinique serait probablement dans le cas du développement du « dose-banding », dans l'idéal avec un contrôle per « process » comme de la gravimétrie, associée à une traçabilité performante. Cela permettrait aux PUI de fabriquer à l'avance différents lots de préparations à des doses standardisées préalablement validées.

### 3.5. Dose banding

La question de la standardisation des doses de chimiothérapies (ou « dose banding ») est une problématique ancienne qui pourrait connaître un regain d'intérêt. En effet, les nouvelles thérapies comme l'immunothérapie ou la thérapie génique sont utilisables à des doses standards, et l'utilisation de doses personnalisées en fonction de la surface corporelle est de plus en plus remise en cause, bien-que de nombreux essais cliniques pivotaux de phase III prospectifs randomisés fassent toujours appel à des schémas thérapeutiques et des doses de médicaments calculées en fonction des caractéristiques anthropométriques de chaque patient. L'implémentation du « dose banding » pose à ce niveau un problème de comparabilité des résultats des essais cliniques entre eux dont la méthodologie peut diverger sur ce point. Les règles d'enregistrement des nouveaux médicaments doivent évoluer et s'harmoniser afin que ce concept devienne, à terme, la règle.

Le calcul de la posologie de la chimiothérapie requière l'utilisation de la surface corporelle (S.C), car elle permet le plus souvent une adaptation plus précise des schémas posologiques comparativement au poids corporel. A cela s'ajoute d'autres critères comme la clairance et l'âge du patient. Ainsi comme nous l'avons vu les doses sont adaptées à chaque patient. Cependant il existe des variations importantes selon chaque individu d'un point de vue de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique, qui ne sont pas toujours pris en compte et peuvent faire varier énormément la réponse de chaque patient à un traitement (statut de la maladie, comorbidités, comédications, expression et activité polymorphique de certaines enzymes ou transporteurs impliqués dans le métabolisme du médicament, résistances médicamenteuses, facteurs environnementaux...). Certaines études montrent que la variabilité inter-individuelle pour la plupart des cytotoxiques est grande de 25 à 70%, malgré une normalisation par la surface corporelle. Ainsi, le concept de « dose banding », qui consiste à définir des bandes ou fourchettes de dose avec des intervalles définis (par exemple écart +/- 5 % fixés de façon arbitraire ou selon l'index thérapeutique de l'anticancéreux) commence à émerger en soins courants dans l'utilisation des cytotoxiques.<sup>59</sup>

A ces conditions, il est possible pour les URC de réaliser des préparations à des doses standards, avec pour principaux avantages :

- Une réduction des temps de fabrication donc de dispensation,

- Une augmentation de la qualité des fabrications en réduisant les manipulations et en optimisant les contrôles
- Une réduction des différents risques,
- Et *in fine* une réduction des coûts.

Cette tendance offre aux laboratoires pharmaceutiques industriels, notamment aux génériqueurs, la possibilité de proposer des doses standards directement administrables. Ainsi les PUI pourraient directement se fournir et délivrer les médicaments comme d'autres spécialités sensibles. La réglementation impose d'ailleurs de recourir à ce type de spécialité pharmaceutique si elle existe quand bien même les PUI hospitalières seraient en mesure de les fabriquer à des coûts avantageux. En France le laboratoire indien Sun® commercialise d'ores et déjà plusieurs dosages de gemcitabine prête à l'emploi répondant à ce concept.

Si la notion de « dose banding » s'imposait par la pénétration des industriels sur ce segment, il n'y aurait plus aucune plus-value à ce que cette activité reste sous responsabilité pharmaceutique à l'hôpital. En effet dans une telle situation, il est fort probable que la réglementation pharmaceutique généralise le « dose banding » et mette donc fin à la fabrication à ce type de préparations hospitalières, même si elle revenait moins chère à fabriquer.

A ce jour, du fait du manque d'essais cliniques construits avec le recours aux « dose banding », les préparations sont encore majoritairement adaptées à chaque patient, donc la préparation extemporanée est privilégiée.

On conçoit l'intérêt économique pour les industriels de pénétrer ce marché, mais également l'intérêt pour les pharmaciens des PUI, qui pourraient se libérer des contraintes de contrôles qualité et de traçabilité des opérations de préparation, en remettant toute la responsabilité de fabrication au distributeur et se consacrer à d'autres activités à plus grande valeur ajoutée comme la recherche clinique ou la pharmacie clinique en présentiel dans les unités de soins de cancérologie.

En revanche, l'utilisation même ponctuelle de telles préparations ne remettrait pas en cause un besoin essentiel du circuit des chimiothérapies injectables, à savoir la traçabilité, permettant de retracer toute la vie du produit, de sa fabrication à son administration, avec la possibilité de tracer et d'intervenir à n'importe quel moment de son parcours.

## 4. Méthodes de traçabilité des préparations

Dans un contexte réglementaire de plus en plus contraignant, la traçabilité des préparations est en enjeu essentiel dans la prise en charge des malades atteints de cancer. Il est du ressort de la PUI de garantir et d'attester de l'origine de chaque préparation et de sa qualité en traçant l'historique de fabrication compilé sous un numéro d'ordonnancier unique. Ainsi traçabilité et qualité sont deux facteurs clés intimement liés.

### 4.1. La traçabilité matérielle et digitale

L'enregistrement des prescriptions, préparations, et thérapies administrées à l'hôpital a pendant longtemps été réalisé par écrit sur documents « papiers » avec un risque de perte de données, possibilité de modification sans vérification, ou encore problème de lecture et possibilité de dégradation des écrits. Aujourd'hui cette méthode est encore présente dans la majorité des infrastructures hospitalières, bien qu'elle soit aujourd'hui en partie obsolète face aux multiples solutions que permet le digital. Ceci explique que les directions hospitalières tendent à dématérialiser leurs données dans la perspective d'un futur hôpital numérique. C'est d'ailleurs pour cette raison que le futur CHRU de Nantes, dont l'ensemble des activités de court séjour seront regroupées sur le site de l'Ile de Nantes, a comme projet d'être un des premiers hôpitaux « tout numérique » en France, transition commencée en 2016 avec la mise en place du nouveau système Millenium®.

L'avantage de la traçabilité informatique est également de pouvoir relier tous les systèmes entre eux afin de suivre de manière quasi-exhaustive (en théorie) différents domaines, aussi bien de comptabilité, d'achats, de prescription, de préparation des chimiothérapies, de parcours de soin du patient etc.... Mais dans la pratique ces logiciels ne sont que très rarement inter-opérants, ce qui tend à cloisonner les activités voire les services entre eux, et ne permet pas une fluidité des « process » et de la traçabilité.

### 4.2. Codes-barres

Les codes-barres consistent en une étiquette constituée d'une succession de traits pleins et d'espaces de longueurs variables, représentant un code de caractères (numérique ou alphanumérique). Distribués selon une représentation linéaire, ils peuvent être décodés grâce à un lecteur optique, qui peut prendre différentes formes et utiliser différentes technologies.

On peut retrouver les traces du premier brevet pour l'invention des codes-barres en 1952.<sup>60</sup> Son utilisation la plus connue a été l'étiquetage des produits alimentaires depuis les années 1970, puis de tout produit vendu en grande distribution. L'intérêt du code-barres dans la santé, notamment à l'hôpital pour l'identification des patients ou encore le circuit du médicament, n'a été perçu que bien des années plus tard, et s'est démocratisé dans les années 1990.

Les premiers codes-barres utilisés étaient d'abord unidimensionnels (aussi appelés 1D), c'est-à-dire une succession de lignes de différentes largeurs séparées par des espaces blancs, représentés sur la figure 20.

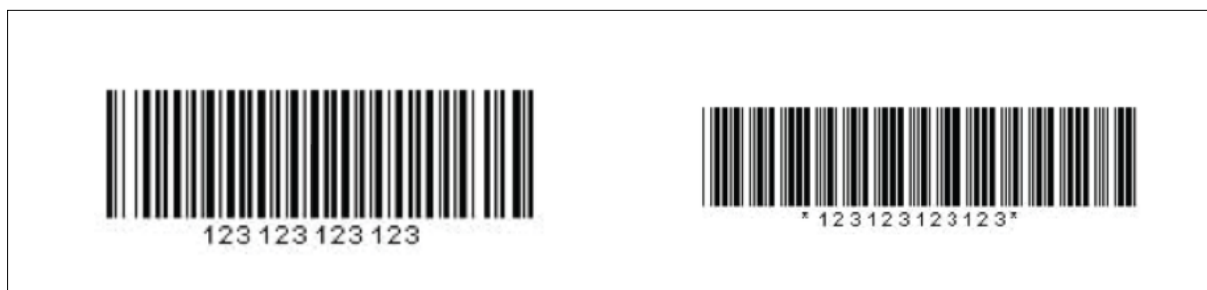


Figure 20 : Exemples de code-barres unidimensionnels tels qu'utilisés à l'hôpital aujourd'hui  
(Code 128 à gauche, code 39 à droite)

La figure 21 montre un code GS1/EAN13 et décrit comment est construit le code. On voit que ce type de code, le plus souvent apposé sur un produit, ne comporte pas de notion de prix, de lot ou de date. Il permet d'identifier un produit pour faire une entrée ou sortie de stock par exemple. Les barres sont la représentation graphique des chiffres permettant son intégration automatique dans une base de données.

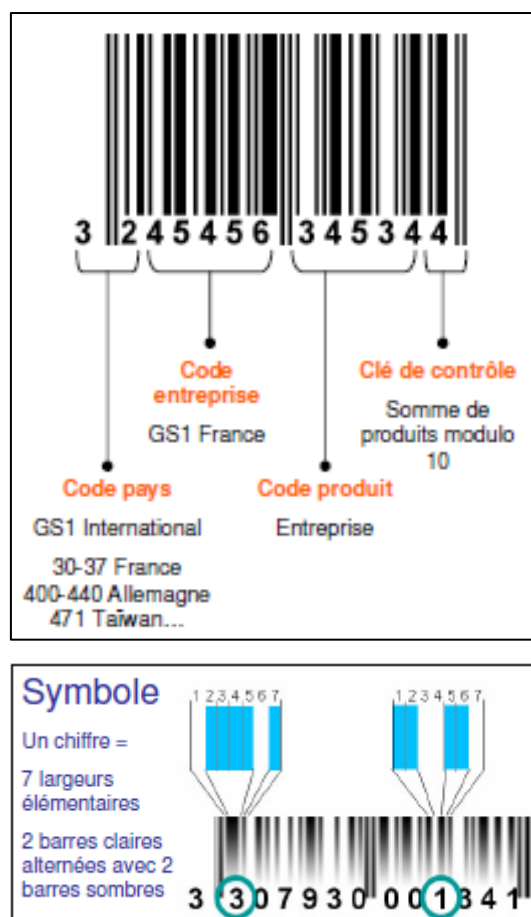


Figure 21 : Représentation d'un code GS1/EAN13 et de son principe de lecture<sup>61</sup>

Ces codes-barres sont cependant les plus limités en termes de capacité et permettent généralement la lecture d'au plus 20 caractères alphanumériques. Appliqué à un médicament par exemple, ce type de code peut inclure le numéro de produit mais pas sa date de péremption ni son numéro de lot.

Plusieurs représentations ont été développées afin d'afficher de façon structurée l'information linéaire, notamment le code 128 (code alphanumérique développé spécifiquement pour réduire la taille du logo) ou bien le code 39 (le plus commun à ce jour qui peut contenir à la fois des chiffres et des lettres). Ces codes sont les plus utilisés dans le secteur de la santé en particulier pour l'identification des dispositifs médicaux. Ils permettent d'introduire des données de traçabilité, des dates, des lieux, des poids ou des montants.

Les codes-barres bidirectionnels (2D) se sont développés par la suite. Ils consistent en une zone rectangulaire affichants des pixels blancs ou noirs, sous forme de carrés ou de points.

De nouveaux types de codes ont été également développés telles que le Datamatrix, PDF417 ou encore Aztec. Ces codes-barres ont une capacité de stockage beaucoup plus importante, de l'ordre de la centaine de caractères. En plus d'être souvent de taille plus réduite, ce qui est adapté par exemple aux doses unitaires, ce type de code offre une marge d'erreur moins importante à la lecture (une erreur sur 10,5 millions de lectures avec le code Datamatrix versus une erreur sur 394.000 lectures avec le code universel de produit).<sup>62</sup> La figure 22 montre la composition d'un code data matrix : le bord définit la forme (carré ou rectangle), la taille d'une cellule, et le nombre de ligne et de colonnes. La matrice à l'intérieur contient les informations encodées avec des niveaux de sécurité, permettant de pouvoir lire la totalité de l'information si 80% seulement du symbole est visible. L'inconvénient majeur de cette technique est qu'elle nécessite un système de lecture plus sophistiquée basée sur un type de camera.

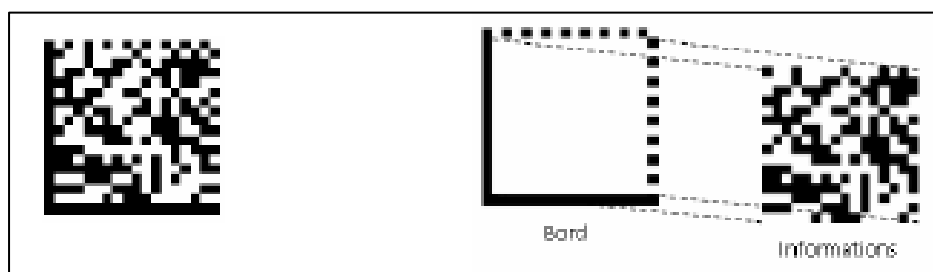


Figure 22 : Composition d'un code Data Matrix<sup>63</sup>

L'information contenue dans un code-barres peut être diverse (numéro de lot, date de péremption, numéro de patient, date d'admission à l'hôpital...) et il est parfois possible de trouver un numéro de contrôle, correspondant à la somme des informations chiffrées du code, ce qui permet de s'assurer de la véracité de l'information lue.

En effet, la lecture optique souvent réalisée par laser, consiste à décrypter un message physique, en l'occurrence des barres imprimées sur une étiquette. Cela suppose que l'étiquette en question soit suffisamment résistante, et que l'encre utilisée soit adaptée à l'environnement auquel est destiné son support (produit réfrigéré, condensation, contact cutané...) afin que celle-ci tienne dans la durée, et que l'information soit toujours lisible. Si le système de contrôle permet d'alerter qu'une information n'est pas correcte, ce système ne permet pas de savoir quelle information fait défaut. La donnée est alors perdue, à moins qu'elle ne soit enregistrée

dans un système informatique, mais cela induit une perte de temps non négligeable, afin de rééditer l'étiquette.

La plus grande application du code-barres à l'hôpital, outre la lecture des codes-barres des conditionnements de médicaments servant dans la gestion de stocks ; repose sur l'identification des patients. En effet, il a été démontré que les erreurs de dispensation et d'administration constituent une part importante des erreurs médicamenteuses à l'hôpital. Il est donc apparu comme primordial de s'assurer de l'identité du patient avant l'administration d'un médicament. En effet, l'ISMP (Institute for Safe Medication Practice), rapporte dans une étude que 34% des erreurs surviennent au chevet du patient. La même revue documentaire explique que l'utilisation du code-barres peut réduire jusqu'à 50% ces erreurs évitables liées à la dispensation et l'administration, grâce à un contrôle systématique avant chacune des étapes de la vie de la préparation. Cependant il est difficile d'évaluer le réel apport de cette technologie sur la sécurité et la traçabilité par l'intermédiaire de données chiffrées, car il n'y a pas d'harmonisation ou de standards internationaux. Ce type de traçabilité n'est totalement efficace que quand toutes les étapes du cycle de vie sont tracées par une seule et même méthode. Le code-barres relié au fichier produit permet de signaler un produit à n'importe quel moment. Si par exemple une erreur a été détectée après que le produit ait quitté la pharmacie, une alerte peut être envoyée et apparaître à l'utilisateur au moment de la lecture.<sup>60</sup>

Si les codes-barres sont simples et largement utilisés, on peut noter que quel que soit la technologie retenue, ces derniers ne véhiculent et ne tracent que de l'information « morte » encodée initialement et qu'ils ne permettent pas d'enrichir le contenu de l'information transmise en temps réel, contrairement aux tags RFID de développement plus récents.

#### 4.3.       Puces RFID

Le système RFID (pour « Radio Frequency Identification ») est un système permettant une radio identification de données intégrées dans une radio-étiquette (ou Tag) de taille réduite. Chaque puce possède un identifiant unique au monde, et est constituée d'une antenne et d'un microprocesseur, ce qui permet d'y incorporer des informations à différentes étapes d'un processus, et de les lire à n'importe quel instant grâce à un lecteur approprié. Celui-ci émet un champ d'interrogation à proximité, ce qui active le tag visé, qui en retour émet des données qui

sont collectées par l'antenne présente dans le lecteur, et traitées par système informatique. Les tags sont également équipés de systèmes anticollisions, qui permettent de lire une seule puce à la fois quand plusieurs étiquettes sont à proximité.

Il existe deux types de puces RFID. D'une part les étiquettes dites passives, qui possèdent une source d'énergie embarquée telle qu'une pile ou une batterie, mais qui présentent l'inconvénient d'avoir une durée de vie limitée et un coût élevé. Ces puces sont utilisées pour des reconnaissances à longues distances principalement. D'autre part les étiquettes actives qui elles, utilisent l'énergie venant du signal radio de l'émetteur, ce qui leur donne une durée de vie quasi illimitée. Elles sont réservées à une lecture à courte distance fonction de la fréquence émise car le signal de l'émetteur doit être suffisamment fort. Ces puces ont l'avantage d'être peu coûteuses.

On classe également les puces RFID en trois familles selon leur capacité de mémoire. Les étiquettes les plus basiques appelées « Read Only » sont moins coûteuses et ne permettent d'être lues qu'une fois, sans pouvoir y intégrer de l'information *a posteriori*. Elles servent par exemple d'antivol dans les magasins. La deuxième famille (WORM) offre une capacité d'écriture unique et de lectures multiples, c'est-à-dire que l'opérateur peut y incorporer des données une fois puis la puce peut être lue plusieurs fois par différents lecteurs. Enfin les puces à écritures et lectures multiples (RW) qui sont les plus élaborées, et fonctionnent presque comme des clés USB. On peut y lire et inscrire des données plusieurs fois par différents opérateurs, et même modifier les données. On peut donc désormais inscrire à volonté des informations évolutives directement sur le produit, *a contrario* des codes-barres qui n'offrent que de l'information « morte » statique.

Longtemps mise à l'écart à cause de son coût et de problèmes de standardisation des puces, la technologie RFID est aujourd'hui une solution de choix bénéficiant d'une normalisation internationale pour toutes les questions de traçabilité, ce à un prix de quelques dizaines de centimes d'euros par tag. Les laboratoires pharmaceutiques s'y intéressent notamment comme alternative aux codes-barres et data matrix, afin d'augmenter la sécurité des médicaments pour lutter contre la contrefaçon.

C'est en particulier la capacité d'inscription et de lecture multiples de l'information de la puce qui constitue l'avantage principal de cette technologie, car elle permet d'incorporer les

informations essentielles relatives à la sécurité et à la traçabilité du produit à chaque étape de son cycle de vie. De plus les lectures se font rapidement, à distance, et l'identifiant unique au monde offre une traçabilité qui limite les risques de contrefaçon et de confusion. C'est cette technologie qui a été utilisée lors de la qualification du démonstrateur « Oncotrace » développé par l'équipe pharmaceutique de l'UPCO du CHRU de Nantes en partenariat avec différents partenaires industriels privés.

## 5. Etude exploratoire. Discussion

Après cette présentation des méthodes actuelles de contrôle de la traçabilité et de la qualité des chimiothérapies, il apparaît intéressant de comparer leur spécificité et leurs avantages et inconvénients respectifs.

Afin d'affiner notre jugement, nous avons élaboré un questionnaire permettant un recueil de données objectivant les pratiques réalisées au sein de différentes URC. Cet exercice nous permettra de mieux comprendre le choix qui est fait dans les différents types de centres de soins, parmi l'offre de solutions existantes en 2019. En analysant également les évolutions à venir, les tendances et les besoins non satisfaits, nous pourrons ainsi ouvrir la discussion sur les transformations à venir dans ce secteur d'activité, et les innovations qui pourraient à moyen terme émerger, comme le projet collaboratif « Oncotrace » conçu et entrepris par l'équipe du Dr. P. Thomaré en partenariat avec des sociétés privées.

### 5.1. Comparatif des méthodes existantes

Le tableau 5 compile et compare les différentes familles de méthodes de contrôles pour la qualité des chimiothérapies, en fonction des critères de choix les plus pertinents.

|                                      | <b>Double<br/>contrôle visual</b> | <b>Gravimetrie</b> | <b>Video</b> | <b>HPLC</b> | <b>Automate</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------|-------------|-----------------|
| <b>Simplicité<br/>d'installation</b> | Oui                               | Oui +/-            | Non          | Non         | Neutre          |
| <b>Simplicité de la<br/>méthode</b>  | Oui                               | Oui                | Oui          | Oui         | Oui             |
| <b>Fiabilité</b>                     | Moyenne                           | Oui                | Oui          | Oui         | Oui             |

|                                                                     | <b>Double<br/>contrôle visual</b> | <b>Gravimetrie</b> | <b>Video</b> | <b>HPLC</b> | <b>Automate</b> |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------|-------------|-----------------|
| <b>Rapidité</b>                                                     | Oui                               | Oui                | Oui          | Non         | Oui             |
| <b>Quantification<br/>précise de la<br/>préparation</b>             | Non                               | Oui                | Non          | Oui         | Non             |
| <b>Qualification de la<br/>preparation</b>                          | Oui                               | Oui                | Non          | Non         | Non             |
| <b>Contrôle de la<br/>conformité des<br/>produits utilisés</b>      | Oui                               | Oui                | Oui          | Non         | Non             |
| <b>Applicabilité à<br/>l'ensemble des<br/>médicaments</b>           | Oui                               | Non                | Non          | Non         | Non             |
| <b>Adaptabilité à de<br/>nouveaux<br/>médicaments</b>               | Oui                               | Non +/-            | Oui          | Non         | Non             |
| <b>Adaptabilité aux<br/>médicaments en<br/>essais cliniques</b>     | Oui                               | Non                | Non          | Non         | Non             |
| <b>Formation personnel</b>                                          | Oui                               | Non +/-            | Oui          | Oui         | Non             |
| <b>Choix de l'enceinte<br/>stérile possible</b>                     | Oui                               | Oui                | Non          | Oui         | Non             |
| <b>Possibilité d'arrêter<br/>la préparation en<br/>cours</b>        | Oui                               | Oui                | Oui          | Non         | Non             |
| <b>Tracabilité des<br/>erreurs commises (si<br/>absence de SMQ)</b> | Non                               | Non                | Oui          | Non         | Non             |
| <b>Coût en materiel</b>                                             | Non                               | Non                | Important    | Important   | Important       |
| <b>Coût en<br/>consommables</b>                                     | Non                               | Non                | Non          | Oui         | Non             |
| <b>Coût en personnel</b>                                            | Important                         | Non                | Non          | Oui         | Non             |
| <b>Coût en prélèvement</b>                                          | Non                               | Non                | Non          | Oui         | Non             |

|                                                       | <b>Double<br/>contrôle visual</b> | <b>Gravimetrie</b> | <b>Video</b> | <b>HPLC</b> | <b>Automate</b> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------|-------------|-----------------|
| <b>Volume-seuil de rentabilité</b>                    | Non                               | Non                | Non          | Non         | Oui             |
| <b>Applicable pour de petites séries ou à l'unité</b> | Oui                               | Oui                | Oui          | Oui         | Non             |
| <b>Traçabilité après libération</b>                   | Non                               | Non                | Non          | Non         | Non             |

Tableau 5 : Tableau comparatif des méthodes de contrôle de la qualité existante

## 5.2.Travail exploratoire

### 5.2.1. Présentation

Afin d'implémenter ce travail d'un retour d'expériences en « vie réelle », un questionnaire à destination des PUI a été rédigé et envoyé dans les Centres Hospitaliers, Cliniques et CRCLC ayant une activité de préparation de chimiothérapies injectables. Ce questionnaire a pour but de dresser un état des lieux des centres Français de chimiothérapie en 2019, de comprendre leur organisation, leurs problématiques, et les méthodes choisies pour garantir la qualité et la traçabilité des préparations, en fonction de leur taille, leur organisation et leur volume d'activité. Le questionnaire envoyé est présenté en annexe 2.

Après la diffusion de ce questionnaire, 75 réponses ont été comptabilisées (sur une centaine de centres contactés, puis relances auprès des réseaux de pharmaciens hospitaliers de l'ADIPh).

Le taux de réponse global a été satisfaisant et la représentativité de l'échantillonnage est acceptable comme en atteste la répartition des réponses compilées dans le tableau 6.

| Type d'établissement | Nombre    |
|----------------------|-----------|
| CH                   | 44        |
| CHR/U                | 15        |
| Cliniques privées    | 7         |
| ESPIC                | 5         |
| CHG                  | 2         |
| CHD                  | 1         |
| CRLCC                | 1         |
| <b>Total</b>         | <b>75</b> |

Tableau 6 : Répartition des réponses par catégorie d'établissement

Les PUI de ces centres préparent entre 1.850 et 95.000 chimiothérapies injectables, avec une moyenne de 19.008 (et un écart type +/-17.505). On peut séparer ces établissements selon leur volume d'activité, avec d'une part les CHR+/-U, CRLCC, CHD et ESPIC (que l'on nommera secteur A) qui préparent en moyenne 24.000 chimiothérapies (écart type +/- 20.101), et d'autre part les CH, CHG et les cliniques (secteur B) qui en préparent 11 000 par an (écart type +/- 8.136).

Les CHU, CLCC, CHD et ESPIC sont donc les centres qui prennent en charge le plus de patients. Cette différence de volume s'explique par le fait que ces établissements ont soit une activité tournée principalement vers l'oncologie, comme les CRLCC et les ESPIC (tels que les instituts contre le cancer), ou par le fait que, présents dans des grandes métropoles, les CHU et CHD ont des unités spécialisées en oncologie.

Un à seize ETP prennent part à la préparation des chimiothérapies injectables selon les centres. En moyenne on observe un ETP pour 3800 préparations annuelles, avec 2800 préparations par ETP dans les CH, et jusqu'à 4800 par ETP dans les CHU. On pourrait expliquer cette différence par le fait que les plus petits centres n'ont peut-être pas besoin d'allouer des équipes uniquement sur cette activité en raison du nombre plus faible de préparations à réaliser, ainsi les préparateurs peuvent être occupés à d'autres tâches quand l'activité de fabrication est plus faible. En effet la capacité d'adaptation doit être forte pour ces services qui dépendent de l'activité. Les congés ou les périodes d'astreinte sont en effet de périodes particulières où, à effectif réduit, la production et la qualité doivent être toujours assurées. Ainsi plus de deux tiers

des PUI affirment que dans ces situations, les méthodes de contrôle et de traçabilités sont modifiées.

On observe cependant que même chez les plus grandes PUI, plus le nombre d'ETP augmente plus la capacité de préparation par préparateur augmente. On peut expliquer cela par une probable optimisation des process de préparation, croissante avec le volume d'activité grâce à une organisation des équipes, dédiées à cette activité pour laquelle des dispositifs de préparation et de contrôle qualité adaptés sont mis à disposition.

### 5.2.2. Contrôle de la qualité

La démarche de sécurisation du circuit de gestion des chimiothérapies est initiée dès l'arrivée des produits « matières premières ». Ainsi, près du tiers des URC appliquent un traitement décontaminant sur le conditionnement secondaire (alcool, peroxyde d'hydrogène, Bétadine®...), et tous décontaminent les conditionnements primaires avant de les faire entrer dans l'enceinte de préparation.

Comme évoqué précédemment, on observe un choix divergent de l'enceinte stérile pour réaliser les préparations qui diffère en fonction du volume d'activité des URC. Ainsi, les CH sont surtout équipés de hottes à flux laminaire, tandis que les PUI de secteur A sont équipées à 87% d'isolateurs, offrant une meilleure sécurité chimique vis-à-vis du personnel manipulant. On comprend qu'une hotte est plus facile d'accès et donc mieux adaptée aux pharmacies qui ont un volume d'activité moindre. En effet la reconstitution dans un isolateur nécessite plus d'étapes, comme le passage de tout le matériel dans un sas de stérilisation, en entrée puis de décontamination en sortie de l'enceinte stérile. Il est donc plus « productif » en termes d'organisation de procéder à plusieurs préparations séquentielles sous un même isolateur en chargeant plusieurs paniers au sein d'un même sas.

Sur les 75 PUI ayant répondu au questionnaire, dans 92% des cas un préparateur peut reconstituer des chimiothérapies de natures différentes à la suite sous une même enceinte à atmosphère contrôlée. Cela permet une optimisation du temps de préparation mais nécessite une plus grande vigilance car les risques de contaminations croisées sont accrus. On remarque cependant que certaines PUI à plus grand volume d'activité comme les ESPIC, cherchent à limiter ces risques et effectuent uniquement des séries d'une seule et même molécule par

préparateur par isolateur. Cette méthode génère toutefois d'autres risques, puisqu'elle augmente le risque de confusion entre différents dosages d'un même produit voire d'étiquetage.

Il ressort de cette enquête que c'est encore le double contrôle visuel qui est le plus largement utilisé dans les URC en France. Comme le montre la figure 23, 84% des PUI l'utilisent, *versus* 20% des contrôles analytiques, 9% gravimétriques, et 7% de type vidéo.

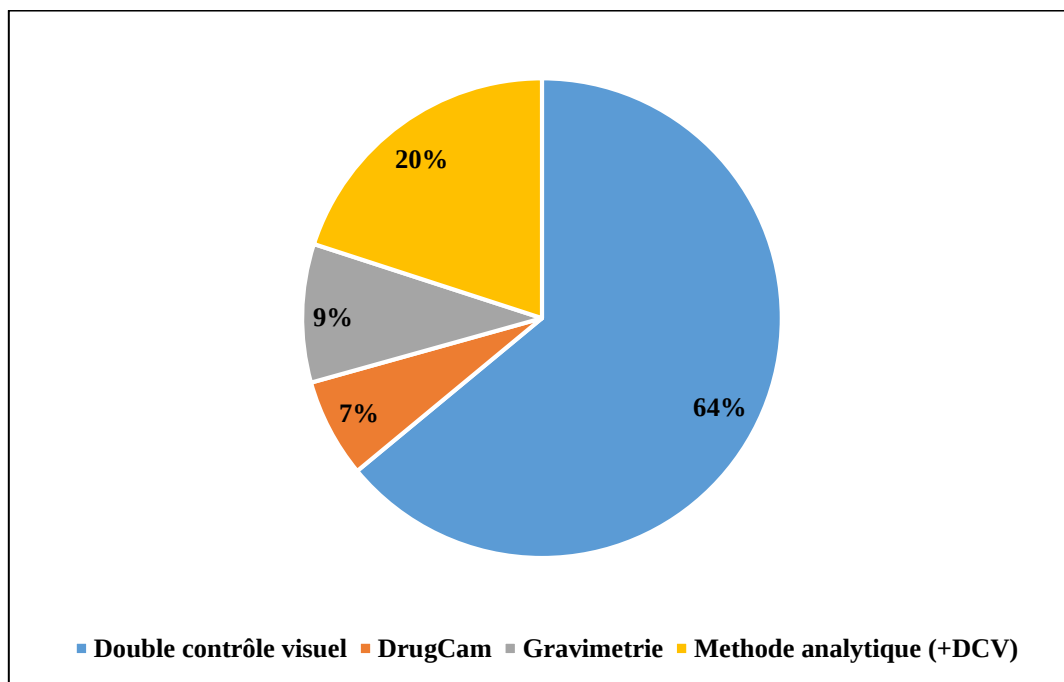


Figure 23 : Répartition des méthodes de contrôles qualité

On notera que cette distribution tient compte du fait que les centres utilisant des techniques analytiques mettent toujours en place un double contrôle visuel complémentaire pendant la préparation. Cela est dû aux limites des méthodes analytiques évoquées précédemment : inadaptabilité à toutes les thérapies, temps nécessaire pour analyser toutes les préparations, coût de la perte de produit si la préparation est non conforme en bout de chaîne. Cela évite aussi de déresponsabiliser le personnel qui pourrait considérer qu'un contrôle post production arrêtera *de facto* une erreur humaine.

En moyenne, les méthodes analytiques peuvent prendre en charge 64% des préparations en volume (écart type +/- 25%), et 65% en valeur (écart type +/- 23%) et plus de la moitié de PUI peuvent analyser 100% des types de chimiothérapies. On notera que ces dernières utilisent

des méthodes de spectroscopie UV-visible, UV-Raman ou UV-IR, et qu'aucune ne réalise de préparation pour des essais cliniques. On remarque cependant que 13% de ces URC contrôlent 100% des préparations en volume avec des méthodes analytiques. En moyenne ces contrôles analytiques prennent 2,54 minutes (écart type  $\pm 1,4$ ) pour être réalisés, et nécessite un prélèvement moyen de 1mL de prise d'essais (EC 0,53).

Si l'on observe le profil des pharmacies ayant adopté DrugCam®, on s'aperçoit qu'il ne s'agit pas de CHU ou de CRLCC, mais de CH à volume de préparation relativement importants (entre 23.000 et 37.000 annuelles). Le dispositif vidéo est désormais adaptable aussi bien sur des isolateurs que dans des hôtes à flux laminaire.

La répartition des méthodes par gravimétrie est plus hétérogène. Des CH à moins de 2.000 préparations annuelles l'ont adopté, comme des instituts spécialisés à plus de 50.000 préparations annuelles. On note que seuls les isolateurs sont utilisés dans ce cas. En effet, les balances ultra-sensibles utilisées impliquent de réaliser les étapes de pesées dans des conditions bien particulières car l'auto zéro pourrait être perturbé par le renouvellement du flux d'air laminaire. Cela pose également le problème de la décontamination de ce type de matériel fragile, de sa calibration périodique, du positionnement du matériel dans l'enceinte pour optimiser l'ergonomie et le temps d'acquisition.

Parmi les critères qui motivent le choix de la méthode de contrôle qualité, le plus important est la rapidité (51%), pour une majorité des pharmacies (49%) du fait d'opérations réalisées souvent à flux tendu et de la continuité de service à assurer par les URC. Vient ensuite en seconde position la fiabilité (51%), puis à égalité en troisième lieu le coût et la simplicité d'utilisation (à parité 27%).

On notera que ces réponses sont assez illustratives des méthodes de contrôle *in fine* choisies par les centres. Ainsi, après la fiabilité, les deuxième et troisième critères les plus importants pour les PUI utilisant la gravimétrie sont respectivement la simplicité d'utilisation et le coût. Ceci est logique eu égard au descriptif préalable des avantages de cette méthode. De plus, si la rapidité du contrôle est le deuxième critère le plus important pour les autres répondants, on constate qu'il est moins évoqué chez les pharmaciens adoptant la gravimétrie. En effet, si les autres méthodes demandent en moyenne 1.5 minute de contrôle par préparation,

la gravimétrie demande en moyenne 5 minutes, ce qui est non négligeable si l'on multiplie par le nombre de préparations annuelles fabriquées.

Sur les 75 PUI interrogées, sept d'entre elles (9,3%) utilisent une méthode analytique en fin de préparation pour en contrôler la qualité. La répartition des méthodes utilisées est représentée dans le tableau 7 :

|                                                     |   |
|-----------------------------------------------------|---|
| Spectrophotométrie UV-Visible                       | 2 |
| Spectrophotométrie UV-Visible/IR                    | 4 |
| Spectrophotométrie UV-Visible/Raman                 | 3 |
| Spectrophotométrie UV-Visible-IR + UV-Visible/Raman | 2 |
| Spectrophotométrie UV-Visible/Raman + HPLC          | 1 |
| FIA                                                 | 1 |
| HPLC                                                | 1 |
| Contrôle gravimétrique                              | 1 |
| Vidéo contrôle DrugCam®                             | 1 |

Tableau 7 : Répartition des méthodes des contrôles analytiques

On note que la méthode de référence est la spectrophotoscopie UV-visible, qui est opérationnelle dans cinq centres. En revanche, celle-ci est très souvent couplée à une autre méthode, soit nativement intégrée dans le dispositif d'analyse (UV-Visible + IR pour le Multispec® ou UV-Visible + Raman pour le QCPrep®), soit secondée par exemple par une HPLC afin d'optimiser la qualité du contrôle ou offrir une gamme d'analyse plus large.

On peut remarquer qu'à la question du dispositif analytique mis en place en fin de préparation, un pharmacien a répondu par la solution DrugCam®, et un autre par une méthode gravimétrique. Il peut s'agir là d'une erreur, ou bien considèrent-ils que leur solution de contrôle qualité « per-process » offre un tel niveau de sécurité qu'ils sont voués à remplacer tout autre contrôle y compris analytique.

### 5.2.3. Traçabilité

La traçabilité est un enjeu majeur dans la qualité et la sécurité des chimiothérapies injectables, et cette enquête a permis de relever les différents moyens existants, tout au long du processus de préparation, de la prescription jusqu'après l'administration du produit final. Cela commence dès l'entrée en stock des matières premières dont les médicaments et dispositifs médicaux sensibles (diffuseurs portables, cassettes pour pompes ambulatoires).

Aujourd'hui la quasi-totalité des PUI et de leur activité est dématérialisée. Les données des patients, les prescriptions, l'analyse pharmaceutique, la fabrication, la gestion des stocks et financière sont gérées par logiciel(s). Il ressort de ce questionnaire que le logiciel CHIMIO® de Computer Engineering® est largement plébiscité dans les URC. Cet outil permet en effet de gérer et enregistrer une grande partie des étapes de réalisation d'une chimiothérapie.

45% des URC ayant répondu à l'enquête préfèrent CHIMIO® pour la gestion des stocks, 75% pour la gestion des prescriptions, 80% pour leur analyse et leur traçabilité et 79% pour la gestion des préparations des chimiothérapies. Cette solution est donc relativement complète, mais il apparaît souvent nécessaire de la coupler avec d'autres logiciels pour prendre en charge toute la chaîne.

Ainsi pour la gestion des stocks, plus de 60% des PUI utilisant CHIMIO® ont besoin d'un second logiciel (tels que COPILOTE®, GEF®, ou PHARMA®).

De plus on peut noter que CHIMIO® n'est pas adapté à la gestion financière d'une PUI, au vu de l'utilisation qui en est faite. Les logiciels les plus utilisés pour cet usage sont MAGH2® (16%), PHARMA® (19%) et CPAGE® (12%), alors que 20% des pharmacies n'en utilisent pas. La solution Pharma®, comme Chimio®, est commercialisé par Computer Engineering® et peut être utilisé pour toutes les étapes citées précédemment.

Cependant, aucun établissement ne peut couvrir la totalité de l'activité avec la même solution. En moyenne les établissements utilisent plus de deux logiciels différents, et dans plus de la moitié des cas, les logiciels ne sont ni interfacés entre eux ni avec le dossier patient. Ces problématiques sont importantes pour toute l'organisation des URC, afin de garantir une continuité entre le patient, la prescription du médecin, la gestion des matériels et de

l'organisation du service, la qualité et traçabilité des préparations. En effet actuellement aucun système informatique existant ne peut couvrir la totalité du cycle de vie d'un médicament, les systèmes existants pour chaque étape ne sont pas interopérables entre eux, et si c'était le cas il y aurait une problématique liée aux mises à jour des logiciels. En effet, les sociétés commercialisent des licences valables sur une période définie, et l'établissement se doit d'acheter chaque nouvelle version, au risque de ne plus être couvert techniquement en cas de problème, ce qui pose des problèmes de responsabilité si un accident survient. Certaines solutions informatiques de sociétés spécialisées peuvent proposer des solutions améliorées pour des étapes précises de la préparation et de sa traçabilité, mais là encore un problème d'interface entre ces différents logiciels se pose. On appréhende donc de la part des professionnels de santé dont les pharmaciens, un besoin d'uniformisation des solutions informatiques, afin de pouvoir piloter et tracer l'ensemble de leur activité de façon efficiente.

Ces outils informatiques permettent donc la traçabilité d'amont, c'est-à-dire la traçabilité des produits pharmaceutiques reconnaissables par leur code-barres figurant sur les étiquettes intégrant notamment le numéro de lot. La traçabilité de la préparation en elle-même commence quand les matériels arrivent dans l'URC. Il est alors possible d'attribuer sur les conditionnements un nouveau code, numéro, ou étiquette, spécifique permettant de retracer son parcours au sein de l'unité de préparation. Seulement 12% des pharmacies ayant répondu à l'enquête appliquent une nouvelle identification spécifique sur les produits reçus (étiquette avec code-barres ou data matrix), la majorité utilisant l'identification existante sur le produit. En effet cela ajoute une grande quantité de manipulations, de consommables, et des risques potentiels de mauvaise identification.

Le plan de préparation ou fiche de fabrication est également un élément important dans la traçabilité de la préparation, car toutes les manipulations reposent sur ce document. Aujourd'hui il est rempli automatiquement par informatique, mais il doit être contrôlable par le pharmacien responsable ou une personne désignée habilitée. On note que ce plan est encore largement imprimé et suivi par les préparateurs (83%), et que le reste est probablement utilisé et géré de façon dématérialisée. En effet, les 17% de centres n'imprimant pas de plan de préparation utilisent des systèmes gravimétriques ou de vidéo contrôle, qui reposent en grande majorité sur un écran sur lequel sont affichées les étapes critiques à suivre, et les cibles à atteindre (volumes, masses, nature du produit) ce qui conditionne la conformité ou non de chaque étape tracée.

L'étape de cueillette peut également être tracée, afin garantir la bonne sélection des produits ou encore bloquer une fabrication dont un des produits auraient dépassé la DLU. Moins de la moitié des pharmacies enregistrent via l'informatique les informations sur cette étape. 77% d'entre elles retracent cette information sur la fiche de fabrication. On notera qu'encore 72% des pharmacies n'ont d'autres moyens que la lecture visuelle pour le contrôle de la date de péremption par exemple. Seule une minorité utilise la lecture le code-barres pour contrôler la nature et la date de péremption, en étant relié au logiciel de stockage tel que CHIMIO®. Enfin la cueillette est contrôlée une seconde fois par un autre préparateur dans 60% des cas. On note donc l'intérêt du lecteur d'étiquette intégré dans l'isolateur, qui par lecture des informations du code-barres peut instantanément contrôler ces éléments et éviter plusieurs étapes de double contrôle chronophages. Aussi, certaines PUI placent-elles à l'avance tous les produits qui serviront pour la préparation du lendemain, dans une zone de stockage directement dans l'isolateur.

Dans tous les cas, la traçabilité des produits et matériel n'est pas optimale la plupart du temps. En effet le code barre des conditionnements secondaires ou data matrix n'identifient pas spécifiquement chaque produit, et seulement 12% des PUI ajoutent sur les conditionnements une identification spécifique comme un code barre, puce RFID ou data matrix.

Les exigences de traçabilité sont d'autant plus grandes que le regroupement probable des activités de préparation au sein d'un même GHT implique un fort développement de la sous-traitance. Il convient donc d'utiliser des solutions capables de communiquer aussi bien entres les services, synchronisées sur l'ensemble des activités de la PUI, mais aussi interfacées avec les autres établissements recourant à la sous-traitance.

#### 5.2.4. Sous-Traitance

Le souci d'amélioration continue de la qualité des soins et de la préparation des produits de santé oblige les centres hospitaliers à répondre à des exigences de plus en plus fortes.

L'apparition de nouvelles molécules très onéreuses s'accompagne par ailleurs de coûts de production voire de perte de produits qui vont inciter les petites structures ne disposant pas

d'une masse critique d'activité suffisante à sous-traiter tout ou partie de leur activité auprès de centres de référence de taille plus importante.

Ainsi la préparation de chimiothérapies plus complexes et/ou onéreuses a tendance à être sous-traitée à des plus gros centres hospitaliers qui disposent des moyens humains et techniques pour s'adapter à ce besoin. Cette tendance à la centralisation des activités et aux regroupements est favorisée par la récente genèse des GHT, qui encouragent les collaborations entre établissements publics et notamment la sous-traitance. Il est possible de sous-traiter la fabrication, le contrôle des préparations, ou les deux en fonction des méthodes et procédés disponibles dans sein des établissements.

La mise en place de ce type de prestation nécessite cependant plusieurs prérequis :

- Une harmonisation des protocoles de traitements, impliquant notamment un système de prescription informatisé à distance afin de garantir la préparation et la dispensation du bon traitement.
- Des horaires d'ouverture de l'unité de pharmacotechnie aménagés, dont les équipes et les infrastructures sont adaptés et dimensionnés pour répondre à cette demande.
- Une logistique efficace permettant de respecter les délais contractuels de fabrication, une traçabilité optimale, et une gestion scrupuleuse des problématiques liées au produit (chaîne du froid, zone propre, photo protection...).
- Un système de communication fiable et disponible à tout moment pour échanger entre les services des deux centres (pharmacie, infirmières, médecins...), en cas de prescription urgente, ou si une non-conformité est décelée après la fabrication par la PUI préparatrice.

La mise en place de la sous-traitance pharmaceutique est encadrée par les articles R 5126 1 à 10 du CSP, et des contrats types sont proposés par les ARS à cette fin. Rappelons que c'est la responsabilité du donneur d'ordre qui est engagée en cas de non-conformité liée à ce type de prestation et que la libération finale du produit lui incombe en particulier.

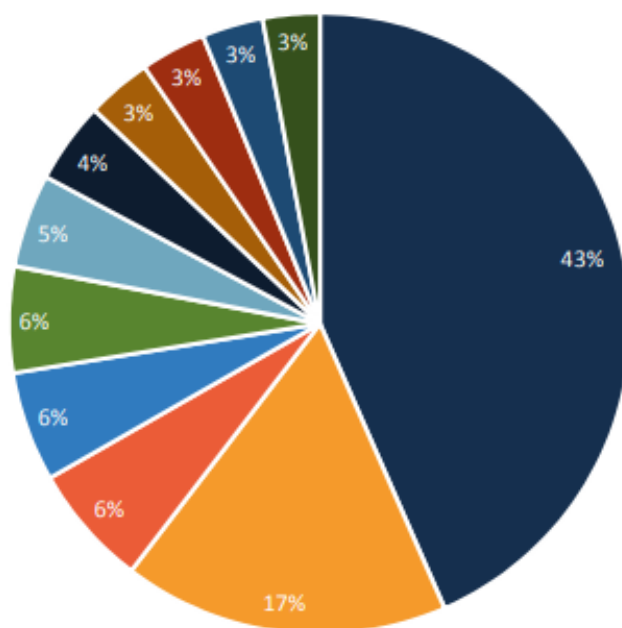
Le travail de recueil de données a permis d'objectiver une tendance au développement de la sous-traitance vers les plus grands centres du « secteur A ». Les établissements du secteur

B par exemple ne sous-traient que dans 50% des cas tandis que 92% des PUI du secteur A sans doute sous-traient.

On observe que le volume d'activité va également de pair avec la mise en place d'essais cliniques, une autre activité importante des PUI.

### 5.2.5. Essais Cliniques

Les centres de soins Français (essentiellement CHRU et CRLCC) sont largement impliqués dans la recherche clinique particulièrement développée le domaine de l'onco-hématologie. En effet, comme le montre la figure 24, parmi les essais cliniques activés en France en 2017, 43% concernent l'onco-hématologie (*versus* 25% en Europe) :



- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes) et troubles du système lymphatique
- Autres
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
- Troubles du système nerveux
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
- Infections et infestations
- Troubles gastrointestinaux
- Troubles hépatobiliaires
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
- Troubles cardiaques

Figure 24 : Répartition des essais cliniques conduits en France en 2017 selon l'aire thérapeutique<sup>64</sup>

Le recueil de données a permis notamment d'évaluer la proportion d'activité de recherche clinique dans les centres de soins. Le secteur A prépare annuellement une moyenne de 3.600 préparations pour près de 160 essais cliniques actifs, contre 400 préparations dans le secteur B. On remarque donc que les CH du secteur B n'ont probablement pas les ressources humaines et matérielles pour réaliser des essais cliniques. Ainsi, la totalité des centres de soins ne réalisant pas d'essais clinique appartiennent au groupe B.

#### 5.2.6. Evolutions du secteur

Ce questionnaire est également un moyen d'analyser les tendances, besoins, et évolutions probables de l'activité de reconstitution de chimiothérapies injectables.

Nous avons notamment évalué auprès de ces pharmacies hospitalières quelle serait leur réaction face à une hypothétique opposabilité des contrôles analytiques pour la libération de chimiothérapies injectables. En effet on pourrait tout à fait imaginer ce scénario si des techniques d'analyse simples, fiables, rapides et peu coûteuses se développent. En particulier si elles permettent, comme les récents tests sur la spectroscopie RAMAN le laisse imaginer, de réaliser des tests quantitatifs et qualitatifs sans avoir à réaliser de prélèvement. A cette question, les réponses ont été assez hétérogènes. En effet, 23% mentionnent le recours à la sous-traitance, sans dire s'il s'agit d'externaliser le contrôle ou bien également la production. Cette dernière solution serait potentiellement utilisée pour 8% des pharmacies, qui parlent d'arrêt de cette activité dans ces conditions. La même proportion cite la solution DrugCam®, ce qui laisse penser que les adopteurs de cette solution considèrent les contrôles vidéo comme aussi efficace qu'une solution analytique, et dont les données vidéo traçables constituent des preuves légales opposables. 15% sont déjà équipées de contrôles analytiques, et 29% choisiraient de s'équiper d'un laboratoire interne dans cette situation hypothétique.

Il a notamment été demandé aux pharmaciens s'ils souhaitaient mettre en place un nouveau système de contrôle au sein de leur unité. 58% d'entre eux ont répondu négativement. Si l'on s'intéresse à la répartition des systèmes utilisés actuellement par les répondants, on peut dresser une représentation du « taux de satisfaction » pour chaque méthode, comme l'objective la figure 25.

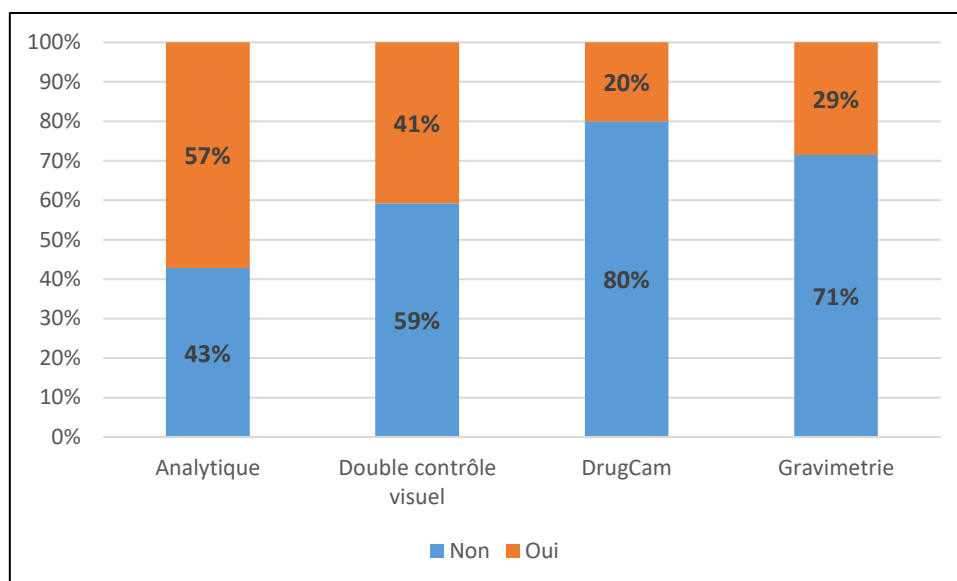


Figure 25 : Répartition de la volonté de changement de système en fonction de la méthode actuellement utilisée.

Ainsi, on s'aperçoit que les URC les plus satisfaites sont celles qui utilisent DrugCam® ou la gravimétrie (respectivement 80% et 71%) et n'envisageant pas de changer de méthode.

On peut appréhender ces réponses par deux considérations :

- D'une part les répondants considèrent que ces méthodes sont résolument plus efficaces qu'une autre, ou,
- Comme d'autre part, elles sont d'installation relativement récente et leurs utilisateurs n'envisagent pas en conséquence d'en changer prochainement.

La méthode la plus ancienne du double contrôle ne satisfait « que » 59% des URC qui l'utilisent, et plus de la moitié des pharmacies qui utilisent un système de contrôle analytique aimeraient installer une nouvelle méthode.

Le questionnaire n'interroge pas sur le fait de savoir s'il s'agit d'une volonté de rajouter une couche de contrôle « per process » en plus du contrôle analytique, ou de venir remplacer celui-ci. Il semblerait que la dernière solution soit la plus plausible car 75% d'entre elles souhaitent mettre en place un contrôle par vidéo de type DrugCam®, dont la finalité est de remplacer le contrôle analytique.

On observe dans la figure 26 la répartition des réponses selon la volonté d'installer ou non une nouvelle méthode de contrôle, et si oui, laquelle. On observe l'intérêt grandissant des systèmes de contrôles vidéo, représentés principalement en France par la solution DrugCam®. En effet, 80% des URC souhaitant changer de méthode, ont indiqué leur intérêt pour un système de vidéosurveillance. Une pharmacie a cependant mentionné un système d'appareil photo, méthode couplée classiquement avec la gravimétrie, comme BD Pyxis®. Les méthodes gravimétriques et analytiques ne semblent pas susciter beaucoup d'intérêt face à l'émergence de DrugCam®, qui paraît susciter l'intérêt au total de 32% des unités de reconstitution des chimiothérapies qui ont répondu.

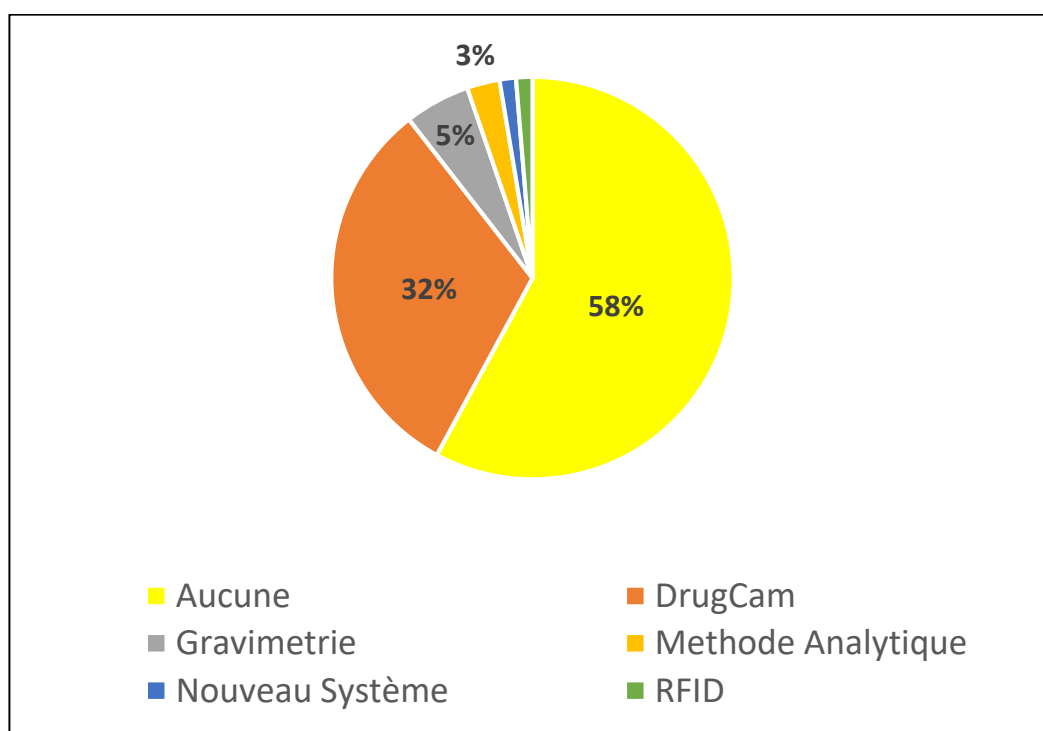


Figure 26 : Répartition des méthodes envisagées par les URC

On observe également que 92% de pharmacies qui envisagent le contrôle vidéo utilisent actuellement le double contrôle visuel. Cela pourrait être corrélé avec le fait que cette méthode est relativement simple à mettre en place et qu'elle vient directement remplacer un besoin humain uniquement occupé par le double contrôle visuel. Ainsi, si une méthode telle que DrugCam® se révèle être réellement efficiente à terme, les URC utilisant le double contrôle réaliseront des économies de temps humain non négligeables.

Ce questionnaire a également fait ressortir l'intérêt de certaines URC pour les technologies « RFID » couplées aux systèmes de contrôles qualité. En effet, nous avons vu que qualité et traçabilité sont intrinsèquement liées, et les méthodes actuelles peinent à concilier efficacement les deux y compris la solution Drugcam®. Il existe donc un besoin non satisfait qui a conduit l'équipe du CHRU de Nantes à collaborer de façon active à la genèse du consortium Oncotrace®.

### 5.2.7. Projet Oncotrace

Comme nous l'avons précédemment décrit, si les systèmes de contrôle qualité sont aujourd'hui relativement performants, la traçabilité qu'ils offrent n'est souvent pas suffisante. Les méthodes de gravimétrie et de vidéo contrôles ont permis une certaine automatisation de l'enregistrement d'informations. En revanche, ces données restent internes à la pharmacie et ne sont pas nativement portées sur le produit. A la sortie du service, la traçabilité du produit existe indépendamment du suivi de sa qualité. Ces « process » reposent d'ailleurs souvent sur des registres papier, et en cas d'erreur détectée *a posteriori* par le pharmacien, il est souvent compliqué de retracer tout l'historique de la préparation avant qu'elle ne soit injectée au patient.

Le projet intitulé Oncotrace® est né de la rencontre du Dr P. Thomaré avec M. M. Houdou PDG de la société Créativ Eurocom® experte en matière de technologie RFID, à l'occasion d'un workshop organisé par la SEM Pays de la Loire.

Cette rencontre a permis de formaliser un cahier des charges intitulé « Traçabilité par RFID des médicaments anti cancéreux reconstitués en unité centralisée : de la production pharmaceutique jusqu'à leur administration au patient (en institution comme à domicile) ». Ce projet a été retenu pour financement à l'appel d'offres national IPER-SMSC 2010 en partenariat avec une deuxième société : Siévé France leader dans la fabrication d'isolateurs rigides pour applications hospitalières.

Le système doit permettre de s'assurer que le produit A comportant Xmg des spécialités Y dans le contenant Z, dont le n° d'ordonnancier est B, prescrit par le Dr C, validé par le pharmacien D, préparé par le préparateur E est bien celui que l'infirmière F va administrer au patient G comme en atteste l'organigramme des tâches rapporté en figure 27.

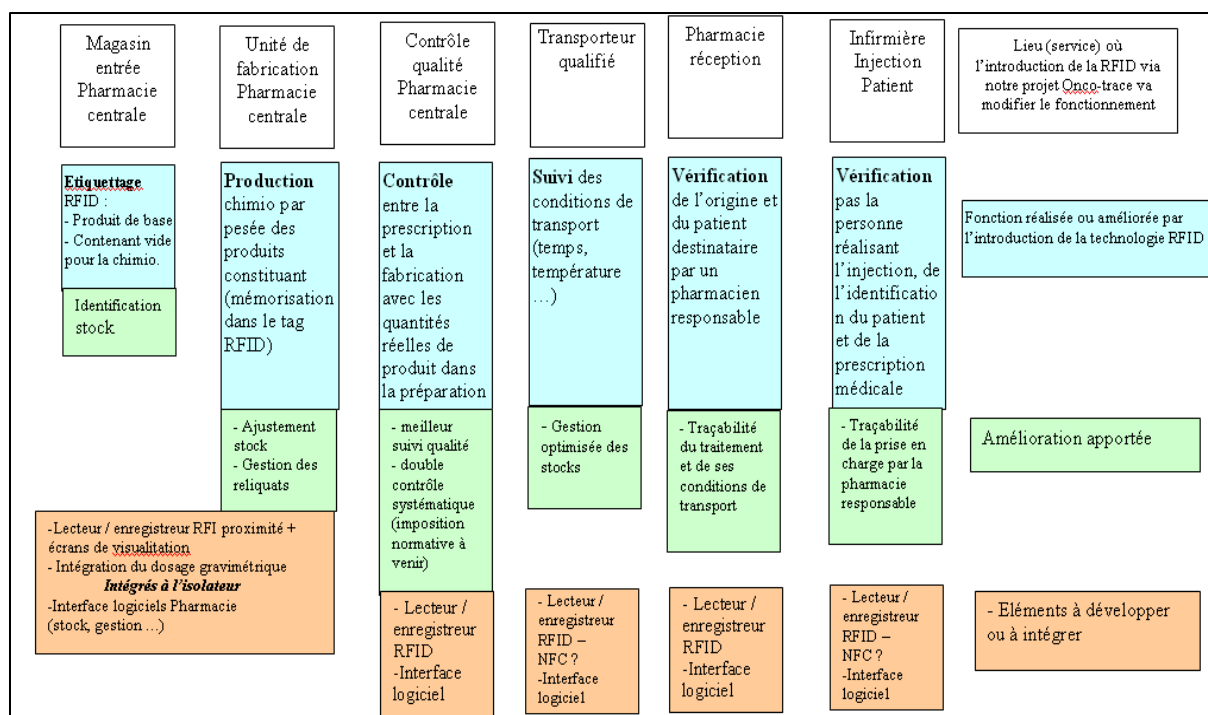


Figure 27 : Organigramme des tâches

La POC (« Proof of concept ») a été faite auprès du Ministère de l'Industrie et de la Recherche en 2013. Le projet a ensuite été mis en jachère dans l'attente du choix du logiciel en remplacement d'Oncolog dans le cadre du projet institutionnel Ulysse qui a conduit *in fine* à retenir la solution Millénium Cerner® et CHIMIO® pour la partie cancérologie.

Des accords de confidentialité ont été signés en avril 2014 avec Computer Engineering® puis fin 2017 avec la société Eurokam® dans la perspective de la constitution d'un nouveau consortium et à terme d'une commercialisation de la solution.

Le projet comporte deux volets très importants :

- Le suivi et la traçabilité de la fabrication de la chimiothérapie
- Le suivi et la traçabilité de l'administration de la chimiothérapie

Les développements sont :

- Electronique

- Retenir les puces RFID les plus adaptées (résistance aux contraintes de stérilisation et d'adhésion aux flacons, capacité de stockage d'information) et développement du protocole de gestion des données. (cf. tableau 8)
- Intégration et/ou développement des lecteurs RFID soit de proximité (fabrication, administration) ou de plus longue distance de lecture (transport ou pharmacie) soit en technologie NFC pour les infirmières pas exemple.
- Intégration d'une mesure gravimétrique permettant le double contrôle lors de la fabrication avec utilisation de terminaux spécifiques (cf. figure 28).
- Intégration alternative de vidéo contrôles avec la solution Drug cam® pour sécuriser cette même étape

|                                    | Contraintes              | Tag Mifare 1K                             |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Norme RFID</b>                  | ISO/CEI 14443 A          | ISO/CEI 14443 A                           |
| <b>Norme NFC</b>                   | ISO/CEI 18092            | Compatible ISO/CEI 18092                  |
| <b>Portée</b>                      | 2 à 3 cm                 | 5 à 6 cm                                  |
| <b>Taille physique</b>             | < 20 x 20 mm             | Ø 12 mm ou 32 x 15 mm                     |
| <b>Temps de lecture + écriture</b> | < 500 ms                 | ≈ 300 ms                                  |
| <b>Endurance Lec/Ecr</b>           | ≈ 100 cycles             | 100 000 cycles                            |
| <b>Capacité mémoire</b>            | 500 octets               | 720 octets                                |
| <b>Encapsulation résistante</b>    | Milieu agressif/corrosif | Acide peracétique et peroxyde d'hydrogène |

Tableau 8 : Contraintes identifiées et spécifications de la puce RFID Mifare® qualifiée pour le projet



Figure 28 : Balance de précision Sartorius® qualifiée précise au 1/10ème de mg

- Informatique
  - Interfaçage entre l'isolateur et la RFID (cf. figure 29)
  - Interfaçage entre la RFID et les logiciels fonctionnant à l'hôpital (CHIMIO®, Pharma® notamment) (cf. figure 30)
- Matériel
  - Réalisation d'un d'isolateur de test adapté à l'introduction de la technologie RFID (cf. figure 31).

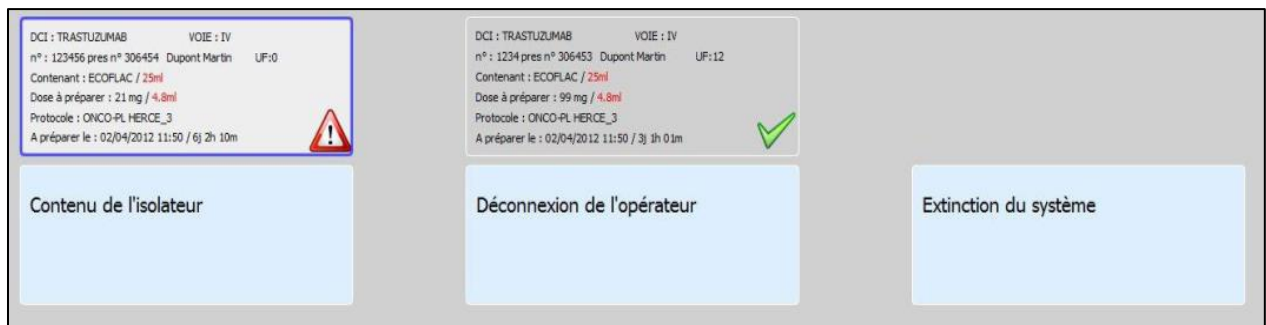


Figure 29 : Capture de l'interface entre l'isolateur et la RFID

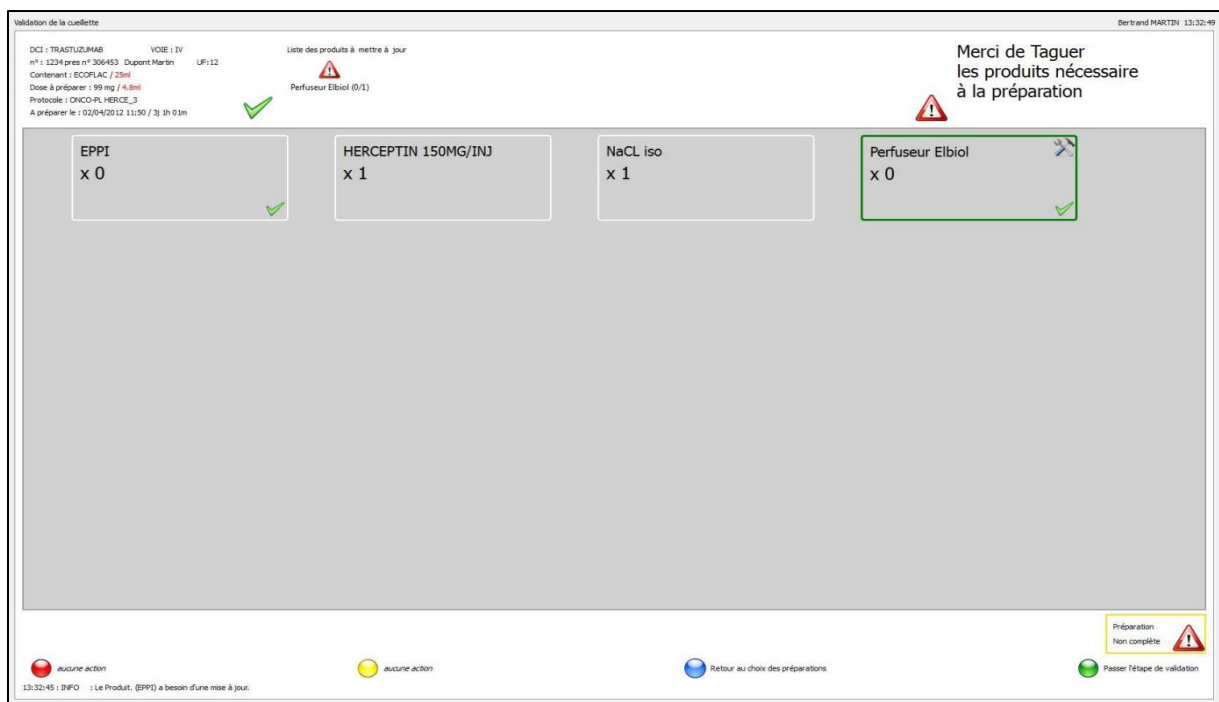


Figure 30 : Capture de l'interface informatique pour les contrôles RFID des produits

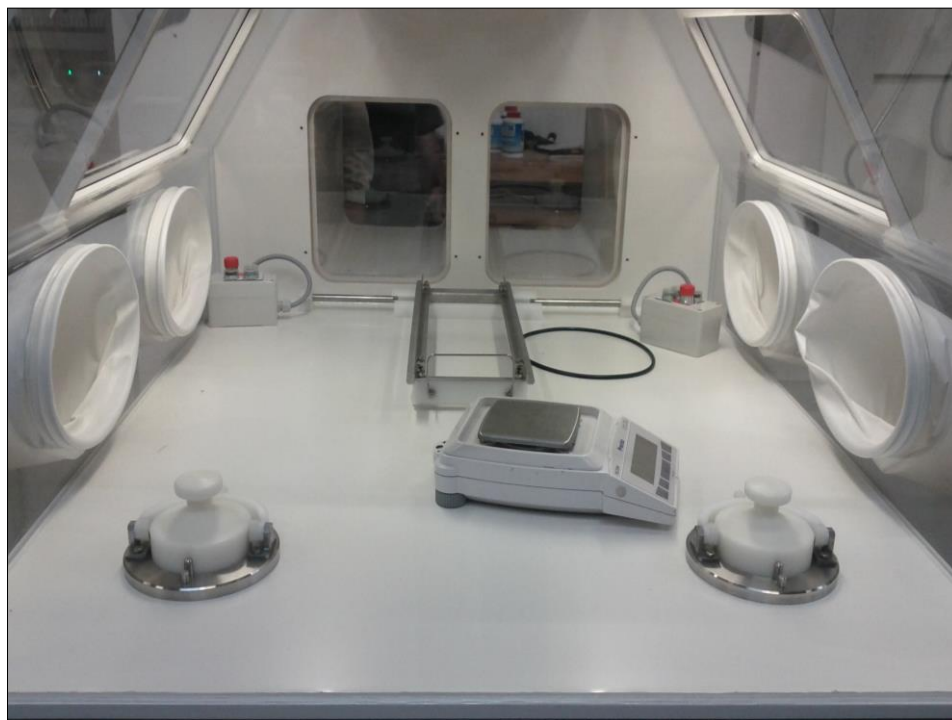


Figure 31 : Installation du dispositif au sein de l'isolateur

- Organisationnel

- Modification des habitudes en production, contrôle, transport et administration. Ces transformations sont déjà initiées en cours par l'utilisation de cartes d'identification nominatives des personnels (système Gaia®) et des codes-barres figurant sur les étiquettes des chimiothérapies pour la traçabilité logistique et celle d'administration IDE quand elle est faite en institution.

Pour ce faire l'utilisation de la RFID permet d'enrichir lors de la fabrication et du transport les données sur la puce RFID présente sur la préparation. Ces données permettent de sécuriser l'administration du produit au patient.

Le concept repose donc sur un stock de puces RFID consommables vierges relativement important. Compte tenu de leur coût unitaire il n'est envisagé de les apposer uniquement sur le conditionnement primaire d'anticancéreux à très haute valeur ajoutée (générant des reliquats très coûteux potentiellement réutilisables) et bien évidemment sur les préparations finales.

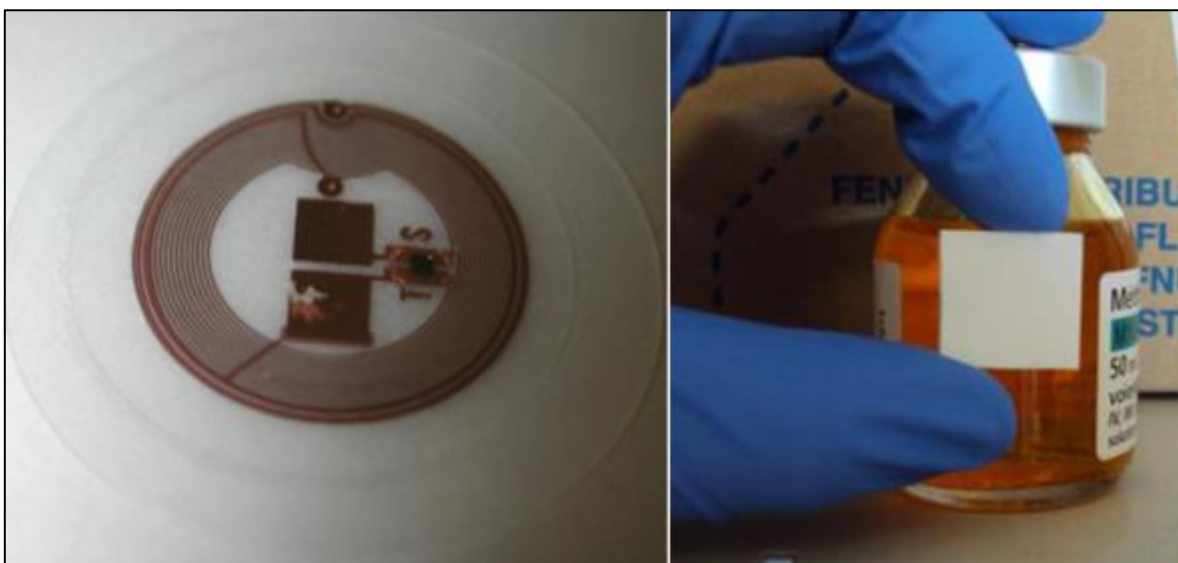


Figure 32 : Type de puce RFID Mifare® qualifiée pour le projet

Des lecteurs de puces (représentés sur la figure 33) permettront de lire l'information au sein de l'isolateur, pour vérifier la nature du produit, mais également pour incorporer dans la puce les informations relatives aux étapes de la préparation. Ainsi on peut s'assurer à tout moment que les étapes précédentes ont été correctement réalisées, quand, et par qui. En cas d'anomalie, l'opérateur peut la signaler en rentrant l'information dans la puce, et une alerte

s'affichera lors des prochaines lectures du produit et ainsi avertir le pharmacien responsable ou un personnel habilité, pour une mise en quarantaine voire une destruction ou une libération en mode dérogatoire.



Figure 33 : Lecteur RFID

Le système est nativement conçu pour être intégré au système informatique Gaia® du CHRU de Nantes servant à l'identification des personnels de l'hôpital, évitant des pertes de temps lors des connections à chaque session de travail.

La solution permettra ainsi de compléter la traçabilité des contrôles enregistrés soit par méthode gravimétrique soit par vidéo contrôle.

Au-delà des aspects qualitatifs purs, elle présente d'autres avantages concurremment aux solutions existantes du marché :

- Elle garantit une traçabilité fine et exhaustive tant physique qu'économique des reliquats de médicaments utilisés en particulier les médicaments facturables en sus de la tarification à l'activité (T2A)

- Elle permet de réinjecter une grande partie des ressources humaines qui ne seraient plus affectées à la fonction contrôle vers la production donc in fine la productivité est améliorée.
- Elle peut rendre impossible l'administration par une IDE d'une chimiothérapie déjà dispensée en cas de non-conformité de découverte tardive (exemple : rappel de lot ANSM d'un des médicaments entrant dans sa composition)
- Elle permet enfin de garantir une traçabilité « hors institution » pour toute chimiothérapie préparée dans un contexte de sous-traitance et/ou administrée au domicile du patient, la technologie étant compatible avec un téléphone android compatible NFC).
- Le soignant distant pourra lui-même renvoyer l'information de l'administration ou non du produit au service hospitalier et le cas échéant le motif de la non-administration.

L'idée d'adosser la technologie RFID à un système de contrôle vidéo ou gravimétrique prend donc tout son sens dans la perspective de la réorganisation et de la concentration prochaine des plateaux de pharmacotechnie à l'échelle des GHT.

### 5.3.Discussion

Ce travail bibliographique et de terrain révèle les principaux challenges auxquels sont confrontés les pharmacies hospitalières dans la gestion des chimiothérapies, leur préparation, contrôle et traçabilité. On s'aperçoit qu'aucune solution actuelle ne permet de garantir à elle seule la qualité de l'exhaustivité des préparations et la traçabilité de la totalité des opérations critiques. Les méthodes les plus avancées et prometteuses ne portent pas encore de niveau de traçabilité à la hauteur des enjeux de ces thérapies, dont les volumes de production risquent de se maintenir à un niveau élevé dans les prochaines décennies.

En effet il ressort des différentes sources bibliographiques qu'une très faible proportion des chimiothérapies injectées ne sont pas dosées correctement, et quasiment aucun défaut quantitatif n'est à signaler car ils sont généralement détectés par les contrôles qualité. Si les performances de ces méthodes de contrôle sont bien documentées dans la littérature, les études sur les méthodes de traçabilités sont beaucoup moins nombreuses. Or, chaque méthode de contrôle devrait en théorie être adossée à de la traçabilité, d'une part comme moyen opposable attestant de la bonne réalisation des contrôles, et d'autre part pour suivre la chimiothérapie en amont et en aval du contrôle. Un test de qualité ne vaut rien si le médicament n'est pas

convenablement tracé. C'est le constat dramatique qu'a vécu l'Institut Gustave-Roussy en juillet 2019, avec le décès d'un enfant traité pour un cancer par un anticancéreux peut être mal étiqueté. Il y a donc encore un besoin de sécurisation de l'activité de logistique, de préparation, de délivrance et de soin, avec un système couvrant l'intégralité de ces étapes.

Si ce type d'accident met toujours en cause la responsabilité des pharmaciens hospitaliers et de leurs services, celle des législateurs et des industriels l'est beaucoup moins. Or, on peut noter que l'environnement réglementaire et normatif est clair et en grande partie spécifique aux préparations hospitalières, tandis-que le cadre de préparation, de contrôle et de traçabilité des chimiothérapies, lui, n'est pas aussi bien défini et plus permissif. Ainsi les pharmacies hospitalières sont relativement libres dans le choix des méthodes appliquées, des contrôles mis en place, des conditions de préparation. A l'aune de la prochaine mise en enquête publique d'une seconde version des BPP il est souhaitable que le législateur impose des méthodes de contrôles spécifiques aux chimiothérapies anti cancéreuses ou à défaut définisse un cahier des charges plus précis à respecter pour atteindre le niveau de qualité exigé.

Enfin, les médicaments en essais cliniques sont majoritairement contrôlés par de simples doubles contrôles visuels. Il serait donc intéressant dans un premier temps de contractualiser avec les représentants des industriels du médicament pour harmoniser les règles d'étiquetage et de traçabilité de ces produits afin de pouvoir mettre en place des méthodes plus sécuritaires, et ainsi augmenter la qualité pour le patient.

## Conclusion

La prise en charge des cancers a fortement évolué ces dernières décennies, avec une prévalence croissante d'une part, l'amélioration des méthodes de diagnostic, et l'arrivée de nouvelles thérapies d'autre part. La reconstitution centralisée des chimiothérapies injectables est devenue un enjeu majeur dont les « process » doivent être parfaitement maîtrisés, d'un point de vue de la qualité mais aussi de la traçabilité.

Ainsi observe-t-on une intégration au fil du temps de méthodes de traçabilités adossées aux méthodes de contrôle qualité. Car c'est bien par l'enregistrement de l'ensemble des étapes, produits et matériels impliqués dans le processus de préparation que réside la puissance d'une méthode de traçabilité. En effet, si les contrôles sont effectués, il faut être capable a posteriori de les retracer, connaître dans quel conditions une chimiothérapie a été reconstituée, afin, en cas de survenue d'évènement indésirable grave et/ou inattendu ou de non-conformité, de comprendre le défaut, et de mettre en place les mesures correctives adaptées. Mais comme nous l'avons vu précédemment, ces méthodes de contrôles qualité et traçabilité vont bien au-delà du simple aspect sécuritaire ou correctif. Il s'agit là de donner confiance au patient et au personnel, garantir une excellence de prise en charge, réduire les coûts en évitant au maximum les préparations non-conformes. C'est probablement pour ces raisons que les solutions de contrôles vidéo se démocratisent, et connaîtront un succès potentiellement important dans les URC françaises à en croire le résultat du questionnaire. La possibilité de contrôler chaque étape de mesure afin de remplacer le double contrôle humain, et l'enregistrement vidéo pour analyser les sources d'erreur semblent en grande partie répondre à ce besoin.

Néanmoins, les méthodes de traçabilité actuelles sont-elles suffisantes ? Probablement non pour diverses raisons. Tout d'abord du fait de l'existence de ruptures de traçabilité des données en raison de la multitude de logiciels utilisés rarement inter opérants. Par ailleurs une fois sortie de l'isolateur, la traçabilité de la préparation n'est pas exhaustive notamment ses conditions de stockage, sur son trajet de transport, son administration hors les murs de l'hôpital. Aussi certaines PUI ont-elles affirmé dans le questionnaire leur intérêt pour d'autres approches qui peuvent être complémentaires telles que le recours à des puces « RFID » apposées sur les fabrications. Les puces « RFID » présentent l'intérêt de pouvoir être encodées d'une information active et non passive comme les étiquetages conventionnels réglementaires. Ces solutions peuvent donc porter mais également importer de l'information, ce qui offre la

possibilité d'y apporter de l'information à chaque étape de la vie du produit. Cette solution est implémentable indifféremment avec une technique gravimétrique ou une méthode comme DrugCam®, ce qui conduirait à une solution complète intégrant les deux pans de la problématique de la pharmacotechnie : qualité et traçabilité. En observant les technologies émergentes on peut tout à fait imaginer les évolutions de ces méthodes. On pourrait ainsi totalement automatiser la préparation grâce à la robotique, et tracer absolument chaque donnée, de la date de péremption des produits, jusqu'à la date de contrôle technique de l'isolateur et à l'heure d'administration d'une chimiothérapie administrée au domicile d'un patient. On peut prédire également que toutes ces données seront tracées de manière sécurisée et inviolable grâce à la technologie blockchain® sécurisant toutes les informations à des degrés de précision extrêmes. L'intelligence artificielle, qui interviendra probablement à tous les niveaux, du choix de la thérapie et de sa dose, jusqu'au paramètres de la pompe de perfusion, permettra d'analyser chaque étape, et engendrer les actions correctives ad hoc au profit d'une sécurité optimale des patients.

## Bibliographie

---

<sup>1</sup> Allemani C Weir HK Carreira H et al. the CONCORD Working Group Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015 ; 385: 977-1010

<sup>2</sup> Institut National Du Cancer. Les cancers en France en 2017 - l'essentiel des faits et chiffres. 2018 [cité le 17 sept 2019]. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>

<sup>3</sup> Institut National du Cancer. « Une année porteuse d'espoirs », Le rapport d'activité 2018 de l'Institut National du Cancer. 2018 [cité le 17 sept 2019]. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Une-annee-porteuse-d-espoirs-le-rapport-d-activite-2018-de-l-Institut-national-du-cancer>

<sup>4</sup> Pr Olivier Hermine. Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet] 2019 [cité de 17 sept 2019] Disponible sur <https://www.fondation-arc.org/cancer/quest-ce-quun-cancer>

<sup>5</sup> Editions Hatier, Les mutations à l'origine des cancers [Internet] ; 2019 [cité le 17 sept 2019]. Disponible sur <https://www.annabac.com/sujet-corrige-bac/les-mutations-l-origine-des-cancers>

<sup>6</sup> Institut National du Cancer. Expertises et publications – Soins. [Internet] ; 2018 [cité le 17 sept 2019]. Disponible sur <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins>

<sup>7</sup> Carrez L, Bouchoud L, Fleury S, Combescure C, Sadeghipour, F, Bonnabry P. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou système gravimétrique. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. (2014). 49. 206–207. 10.1016

<sup>8</sup> Fougereau-Serafini E, Casanova V. Nouvelles molécules en cancérologie : détecter et prendre en charge de manière transversale leurs effets indésirables. Colloque Inter-3C (6 novembre 2015)

---

<sup>9</sup> Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé. Monographie “Préparations Parentérales” Pharmacopée Européenne 9ème Edition (2016)

<sup>10</sup> Legifrance. Décret n° 2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer (2007)

<sup>11</sup> Legifrance. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l’article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005-1023 (2005).

<sup>12</sup> ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. (2007).

<sup>13</sup> Legifrance. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament (1992)

<sup>14</sup> Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. (2001); 58(19):1835-41.

<sup>15</sup> SANT4 - Bulletin Officiel N°2005-3: Annonce N°34 [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>

<sup>16</sup> Sessink, P. J. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and isosfamide in urine of exposed workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health 1992. 64(2): 105-112.112.

<sup>17</sup> Institut National du Cancer. Critères d’agrément pour la pratique de la chimiothérapie, (cité le 13 sept 2019). Disponible sur : [https://www.e-cancer.fr/content/download/58899/536166/file/criteres\\_chimiotherapie\\_160608.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/58899/536166/file/criteres_chimiotherapie_160608.pdf)

<sup>18</sup> Centre International de Recherche sur le Cancer, OMS. Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018. (2018). Communiqué de presse N°263 (cité le 26 sept 2019)

<sup>19</sup> Flahault A. De quoi meurt-on aujourd’hui : les dix premières causes de décès en France comparées à il y a 100 ans. 2014 [cité 26 sept 2019] Disponible sur : 100

---

<https://www.atlantico.fr/decryptage/1022417/de-quoi-meurt-on-aujourd-hui--les-dix-premieres-causes-de-deces-en-france-comparees-a-il-y-a-100-ans-antoine-flahault>

<sup>20</sup> InfoCancer, Épidémiologie du Cancer. [Internet] 2019 [cité 26 sept 2019] Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/>

<sup>21</sup> Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers [Internet] 2019 [cité 26 sept 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

<sup>22</sup> Institut National du Cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015/état des lieux et enjeux [Internet] 2015 [cité 26 sept 2019] Disponible sur : [https://www.e-cancer.fr/content/download/161178/2059222/file/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015\\_2016.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/161178/2059222/file/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf)

<sup>23</sup> Sénat.fr. Pour la modernisation de notre système de santé [Internet] 2015 [cité 26 sept 2019] Disponible sur : [http://www.senat.fr/espace\\_presse/actualites/201506/pour\\_la\\_modernisation\\_de\\_notre\\_syste\\_me\\_de\\_sante.html](http://www.senat.fr/espace_presse/actualites/201506/pour_la_modernisation_de_notre_syste_me_de_sante.html)

<sup>24</sup> Giustranti C. Observatoire cancer : coût des traitements [Internet] 2017 [cité 26 sept 2019] Disponible sur : <https://curie.fr/actualite/ouverture/observatoire-cancer-cout-des-traitements>

<sup>25</sup> Bonnes pratiques de préparation. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2007.

<sup>26</sup> Carrez L ; Facteur humain, performance, sécurité et Qualité : Une association envisageable pour la Production de chimiothérapie ? [Mémoire de pharmacie] Université de Genève et de Lausanne. Section des sciences pharmaceutiques. 2018.

<sup>27</sup> Laurent Carrez, Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques Eléments de réponse par une étude de simulation ; Genève, janvier 2013. p140

<sup>28</sup> Flynn, EA, Pearson, RE, Barker, KN. Observational study of accuracy in compounding ~~10~~<sup>101</sup> admixtures at five hospitals. Am J Health-Syst Pharm. 1997

---

<sup>29</sup> Le Garlantezec et Al. Choix et mise en place d'un contrôle pondéral libératoire au sein d'une unité hospitalière centralisée de préparation des cytotoxiques. Pharm Hosp 2008, (43), 172, P 19-27)

<sup>30</sup> Christophe Bazin, Bruno Cassard, Eric Caudron, Patrice Prognon, Laurent Havard, Comparative analysis of methods for real-time analytical control of chemotherapies preparations, International Journal of Pharmaceutics, Volume 494, 1, 2015

<sup>31</sup> Dalmeyda V. UV/Visible [Internet] 2000 [cité 26 sept 2019] Disponible sur : <http://dalmeyda.chez.com/cours/spectro/UV-spectro.htm>

<sup>32</sup> Pavel I, Cota S, Kiefer W, Pinzaru S. SERS Substrate-Dependent Interaction of the Anticarcinogenic Drug 5-Fluorouracil with Silver. Particulate Science and Technology. 2006. 24. 301-309. 10.1080

<sup>33</sup> 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 UVvisible (DrugLog®) - GERPAC [Internet]. 2015 [cite 20 sept 2019]. Disponible sur <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1188>

<sup>34</sup> Lassale A; Evaluation des performances analytiques d'un nouveau spectrophotometre destiné aux controles des préparations médicamenteuse : quelles applications pour le contrôle des chimiothérapies ? [Mémoire de pharmacie] Université de Nantes. UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 2018.

<sup>35</sup> National Institute of Standards and Technology, 5-Fluorouracil .WebBook de Chimie NIST, SRD 69 [Internet]. 2018 [cite 20 sept 2019]. Disponible sur <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C51218&Mask=80>

<sup>36</sup> Eduscol Education. Méthodes spectrophotométriques [Internet].[cite 20 sept 2019]. Disponible sur <http://eduscol.education.fr/rnchimie/phys/spectro/cours/spectro.htm>

<sup>37</sup> E. Faye, R. Chevrier, A. Leger, P. Broussard, M. Doly, Contrôle analytique en postproduction des préparations de chimiothérapie au Centre Jean Perrin GERPAC [Internet]. 2008 [cite 20 sept 2019]. Disponible sur <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1188> 102

<sup>38</sup> Atkins P. Et de Paula J. Chimie physique (4e édn. Française, de Boeck 2013) p.471 et p.475

---

<sup>40</sup> Nardella F, Beck M, Collart-Dutilleul P, Becker G, Boulanger G, *et al.* A UV-Raman spectrometry method for quality control of anticancer preparations: Results after 18 months of implementation in hospital pharmacy, *International Journal of Pharmaceutics*, 2016. Volume 499, 1–2,

<sup>41</sup> Le Roch G. Étude de faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéonumérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. [Mémoire de pharmacie] Université de Bordeaux, UFR Sciences pharmaceutiques. 2016

<sup>42</sup> Chouquet T, Morand K, Benoît G. Mise en place du contrôle analytique des préparations de chimiothérapies injectables de faible volume - GERPAC [Internet]. 2014 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?Article1039>

<sup>43</sup> Cassard B, Clément R, Prognon P, Bourget P. La Spectroscopie Raman, une solution ultra-rapide et non destructrice pour le Contrôle de Qualité Analytique des solutions injectables ; application aux oxazaphosphorines - GERPAC [Internet]. 2009 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?Article140>

<sup>44</sup> Barin B, Fayad N, Rochard S, Baumgartner P. Spectre RAMAN : premier pas vers une méthode simple (sans échantillon, sans destruction) de contrôle des préparations d'anticancéreux ? - GERPAC [Internet]. 2010 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?Article37>

<sup>45</sup> Descout J, Grignon G, Coulon S, Dauphin A. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français. GERPAC [Internet]. 2011 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/analyse-des-differentes-methodes-de-contrrole-des-chimiotherapies-anticancereuses-de-30-hopitaux-francais>

<sup>46</sup> Faculté des Sciences Fondamentales et Biomédicales Université Paris Descartes. Principes du dosage par étalonnage interne. [Internet]. 2011 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.biomedicale.parisdescartes.fr/> Principes du dosage par étalonnage interne

<sup>47</sup> Harvard L., Bonan B., Huen J.M., Roche Y., Prognon P. Le contrôle de qualité en unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques : mythe ou réalité ? 2005

- 
- <sup>48</sup> Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *J Pharm Biomed Anal*. 2009. 12 ;49(5):1213–20.
- <sup>49</sup> Bourget P, Perello L, Demirdjian S. Place et spectre fonctionnel de l'hptlc dans un programme d'assurance qualité pharmaceutique hospitalier. *Pathol Biol*. 2001. 49(1):86–95.
- <sup>50</sup> Paci A, Mercier L, Bourget P. Identification and quantitation of antineoplastic compounds in chemotherapeutic infusion bags by use of HPTLC: application to the vinca-alkaloids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Volume 30. Issue 5. 2003
- <sup>51</sup> Paci A, Borget I, Mercier L, Azar Y, Desmaris RP, Bourget P. Safety and quality assurance Of chemotherapeutic preparations in a hospital production unit: acceptance samplingPlan and economic impact. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2012 Jun ;18(2):163–70.
- <sup>52</sup> DSIH. La gestion des Chimiothérapies avec TimeWise Chimio. [Internet]. 2015 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.dsih.fr/article/1701/la-gestion-des-chimiotherapies-avec-timewise-chimio.html>
- <sup>53</sup> Techopital. Un système vidéo pour sécuriser la préparation des chimiothérapies à l'hôpital [Internet]. 2015 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : [https://www.techopital.com/un-systeme-video-pour-securiser-la-preparation-des-chimiotherapies-a-l-hopital-NS\\_1608.html](https://www.techopital.com/un-systeme-video-pour-securiser-la-preparation-des-chimiotherapies-a-l-hopital-NS_1608.html)
- <sup>54</sup> Poulard E, Gregoriou A, et al. DRUGCAM®, Révolution a l'URC : pour ou contre ce changement de pratiques du point de vue des pph ? 39èmes Journées Nationales de Formation des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière– PAU, 2018
- <sup>55</sup> Kiro Robotics. KIRO Oncology [Internet]. 2019 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.grifolsinclusiv.com/en/robotics-and-other-compounding-devices-kiro-and-gri-fill>
- <sup>56</sup> Grimaux J. Étude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). *Sciences pharmaceutiques*. (dumas-01516799). 2017.
- <sup>57</sup> Techopital. Les robots de préparation de médicaments injectables offrent en sécurité mais encore peu en productivité [Internet]. 2018 [cité 26 mars 2019]. Disponible sur :

---

<https://www.techopital.com/les-robots-de-preparation-de-medicaments-injectables-offrent-un-gain-en-securite-mais-encore-peu-de-productivite-en>

<sup>58</sup> Caffin AG, Vazquez R., Guerrault-Moro M.N., Brossard D., Crauste-Manciet S. Intérêt d'une pompe péristaltique pour la préparation de doses standards de cytotoxiques GERPAC [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/interet-d-une-pompe-peristaltique-pour-la-preparation-de-doses-standards-de-cytotoxiques>

<sup>59</sup> Plumridge RJ, Sewell GJ: Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. Am J Health Syst Pharma,2001 ;58 :1760-1764

<sup>60</sup> Bussières JF, Lebel D. Utilisation des codes-barres dans le cadre du circuit du médicament en établissement de santé, Pharmactuel Vol. 42 N  2. 2009

<sup>61</sup> Les Ateliers des Intégrateurs de Solutions Logistiques, Club Logistique du Sud-Ouest – Toulouse Entiore ; 2007

<sup>62</sup> Taltech. Bar code symbologies [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur : [http://www.taltech.com/taltech\\_web/resources/intro\\_to\\_bc/bcsymbol.htm](http://www.taltech.com/taltech_web/resources/intro_to_bc/bcsymbol.htm) (site visité le 15 octobre 2008).

<sup>63</sup> Club Logistique du Sud-Ouest – Toulouse Entiore Les Ateliers des Intégrateurs de Solutions Logistiques. Symbolisation. 2007

<sup>64</sup> LEEM. Recherche clinique et accès à l'innovation : Comment rendre à la France son excellence ? Résultats de l'enquête 2018 sur l'attractivité de la France. Conférence de presse 5 décembre 2018

***Annexe 1 : Procédure pour la maîtrise du geste de fabrication d'une chimiothérapie injectable à l'UCPO de Nantes***

|                                                                                   |                                                                                         |                                                    |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------|
|  | PROCEDURE<br><b>Fabrication d'une chimiothérapie injectable -<br/>Maîtrise du geste</b> | Diffusion par :<br>PHU 11 -<br>Pharmacie -<br>UPCO | 3937-<br>PR-010 |
|                                                                                   | Processus : *Métier Pharmacie\Pharmacotechnie\Fabrication-<br>Contrôles                 | Page 1 / 5                                         | V. 06           |

**OBJET**

Décrire les étapes de fabrication d'une chimiothérapie anticancéreuse injectable.

**OBJECTIFS**

- Permettre à tout préparateur et/ou à tout pharmacien (notamment lors des astreintes), de manipuler dans le respect des règles de sécurité minimale.
- Minimiser le risque d'erreur de manipulation pouvant avoir une incidence sur la qualité physico-chimique et bactériologique de la préparation devant être administrée au patient.

**DOMAINE D'APPLICATION**

Le(s) secteur(s) concerné(s) est(sont) :

PHU 11 - Pharmacie\PHT\UPCO.

Cette procédure s'applique aux préparateurs en pharmacie, apprentis préparateur, pharmaciens, internes en pharmacie de l'UPCO ainsi qu'aux pharmaciens d'astreinte.

**DOCUMENT DE REFERENCE**

Bonnes pratiques de préparation - 03/12/2007

**DESCRIPTION**

Les étapes de cueillette et de contrôle sont décrites dans le document 3937-MO-017 « Cueillette et contrôles des préparations de chimiothérapies ».

**Prérequis**

Préparation réalisée sous PSM

Cf. 3937-MO-069 « Utilisation du PSM pour la préparation de chimiothérapies »

Préparation réalisée sous isolateur

Après s'être correctement installé à l'isolateur :

Introduire les mains dans les manchettes.

Peler et mettre une paire de gants stériles adaptée à sa taille. (Gants stériles à changer toutes les heures)

Peler et installer un champ opératoire face absorbante sur le dessus.

Peler le matériel nécessaire à la fabrication (compresses, aiguilles, prises d'air...).

| REDACTEUR(S) | VERIFICATEUR(S) | APPROBATEUR(S) | Date application |
|--------------|-----------------|----------------|------------------|
|              |                 |                |                  |
|              |                 |                |                  |

## **Mise en place des prises d'air et spike**

**Dans les bonnes pratiques de fabrication des médicaments cytotoxiques, il est recommandé de ne jamais re-capuchonner une aiguille ou une prise d'air.**

### **5.2.1 Prise d'air**

-Décapuchonner la prise d'air d'une seule main avec le pouce et laisser tomber le bouchon.

### **Mains toujours positionnées en arrière de la pointe.**

-Approcher la prise d'air de l'opercule du flacon en la tenant à la manière d'un stylo. Le petit doigt de la main tenant la prise d'air sert de guide. L'autre main maintient le flacon.

-Positionner le biseau vers le haut et l'introduire en redressant la prise d'air.

### **5.2.2 Spike**

-Décapuchonner le spike avec les règles de sécurité du matériel piquant.

-Saisir le flacon en le maintenant à la verticale sur le plan de travail et saisir le spike comme un stylo avec l'autre main.

-Percuter en guidant son geste avec les autres doigts et entamer la perforation en étant légèrement de biais puis poursuivre le mouvement en redressant le spike. Enfoncer la pointe jusqu'à la garde.

-Ouvrir la connexion luer-lock et visser la seringue pour prélèvement et/ou injection de produits.

## **5.3 Reconstitution des lyophilisats**

-Prélever à l'aide d'une seringue le volume de solvant nécessaire à la reconstitution du lyophilisat.

- *Soit à la potence* : Ouvrir la molette et faire couler quelques gouttes dans la poubelle afin d'effectuer un rinçage de la tubulure. Connecter la seringue à l'embout de la tubulure. Ouvrir la mollette et tirer le piston jusqu'à la graduation désirée. Fermer la mollette et déconnecter la seringue. Effectuer à nouveau un rinçage de la tubulure. Visser la seringue sur l'embase de l'aiguille.

- *Soit dans la poche recevant le produit si le solvant est le même* : Visser la seringue sur l'embase de l'aiguille. Décapuchonner. Casser l'embout du site d'injection de la poche. Mettre la poche à plat et en position horizontale, introduire l'aiguille dans le septum et prélever le volume désiré. Retirer l'aiguille doucement tout en maintenant une légère pression avec l'autre main, à l'aide d'une compresse (On évite le phénomène de rebond).

**Remarque** : Si la préparation est faite avec un perfuseur à pas-de-vis, brancher celui-ci à la poche (décrit dans le point 3 : manipulation d'un perfuseur). Connecter la seringue au pas-de-vis et prélever le solvant. Cela évite les manipulations inutiles d'aiguilles.

*Soit avec un solvant spécifique* : Les spécialités concernées sont répertoriées dans le Document informatif 3937-DI-080 « Modalités particulières de préparation ».

Placer la seringue et son aiguille de façon sécurisée par rapport à son champ de travail.

**Ne jamais diriger une aiguille vers le passage potentiel des mains.**

-Placer la prise d'air (comme décrit précédemment).

-Position de la prise d'air : **Poudre à reconstituer = prise d'air en position la plus haute.**

-Enlever le capuchon de l'aiguille avec le même principe de sécurité : **Mains à l'arrière de l'aiguille.** A l'aide du pouce et d'une seule main, faire glisser le bouchon et le laisser tomber.

-Saisir la seringue à sa base comme un stylo et piquer, biseau en haut, au centre du bouchon du flacon. La main opposée sert à maintenir le flacon vertical.

-Pousser le piston de la seringue pour injecter le volume.

-Pour le retrait de la seringue : tenir d'une main la base de la seringue et, avec l'autre main, saisir la base de l'aiguille avec le pouce et l'index à l'aide d'une compresse. Le geste consiste à retirer l'aiguille doucement en exerçant avec l'autre main une pression sur le bouchon. **Cela évite le phénomène de rebond : risque de piqûres.**

-Attendre jusqu'à dissolution complète de la poudre avant de prélever.

**Remarque** : La reconstitution de la spécialité ENDOXAN® est spécifiquement expliquée dans le document 3937MO-075.

## 5.4 Prélèvement

**Dans le cas d'une spécialité reconstituée, prélever la totalité du volume afin d'avoir la dose complète du flacon. Dans le cas d'une spécialité en solution, prélever le volume exact demandé. (Certains flacons sont parfois sur-remplis de quelques millilitres).**

### 5.4.1 Cas d'un flacon

-Visser la seringue sur l'embase de l'aiguille sans la décapuchonner.

-Placer la seringue et son aiguille de façon sécurisée par rapport à son champ de travail. **Ne jamais diriger une aiguille vers le passage potentiel des mains.**

-Placer la prise d'air (comme décrit précédemment).

-Position de la prise d'air : **Liquide à prélever = prise d'air en position la plus basse.**

- Enlever le capuchon de l'aiguille avec le même principe de sécurité : **Mains à l'arrière de l'aiguille**. Faire glisser le bouchon.
- Saisir la seringue à sa base comme un stylo et piquer, biseau en haut, au centre du bouchon du flacon. La main opposée sert à maintenir le flacon vertical.
- Retourner le flacon en maintenant l'ensemble du matériel avec une seule main. L'autre main ne sert qu'à actionner le piston de la seringue.
- Une fois le volume prélevé (le haut du piston au niveau de la graduation voulue), reposer l'ensemble verticalement sur le champ.
- Retrait de la seringue : décrit précédemment.

#### 5.4.2 Cas d'une ampoule

- A l'aide d'une compresse, casser l'embout de l'ampoule. Pour cela, entourer l'embout de celle-ci avec la compresse entre le pouce et l'index. L'embout de l'ampoule est marqué d'un point. Il s'agit du point de cassure. D'un geste fort et net, casser vers l'extérieur l'embout.
- Jeter l'embout en verre dans la poubelle à aiguilles.
- Préparer la seringue comme décrit précédemment.
- Introduire le biseau de l'aiguille dans l'ampoule. Prélever le volume demandé en restant en position horizontale entre l'ampoule dans une main et la seringue dans l'autre.
- Retirer délicatement l'aiguille de l'ampoule.

#### 5.4.3 Prélèvement avec le système Phaseal

- Le système BD Phaseal est un dispositif de transfert en système clos. Ce dispositif empêche mécaniquement le passage de contaminants extérieurs dans le système ainsi que toutes fuites de substances dangereuses vers l'extérieur.
- Il est utilisé à l'UPCO pour la reconstitution du cyclophosphamide 20mg/ml et pour la préparation d'une poche d'ENDOXAN®.

Matériel spécifique Phaseal :

**Protector** (réf. P50) : couvercle de protection du flacon

**Injecteur** (réf. N35) : aiguille encapsulée

**Adaptateur** de perfuseur (réf. C100)

- Raccorder l'injecteur à la seringue puis connecter l'ensemble sur le protector du flacon : Pour verrouiller, tourner la partie la partie blanche et l'injecteur d'1/4 de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au déclic (partie bleue totalement recouverte).



- Retourner l'ensemble et prélever le volume désiré.
- Poser l'ensemble à plat sur le plan de travail. Tirer la partie blanche de l'injecteur vers le haut et tourner d'1/4 de tour dans le sens des aiguilles d'une montre

### 5.5 Manipulation d'un perfuseur (avant toute injection de principe actif)

Les préparations de chimiothérapies sont livrées lignes purgées au solvant de la poche, **sauf pour le service d'oncologie pédiatrique** et certains essais cliniques. La liste des tubulures référencées se trouve dans le document 3937-DI-080 « Modalités particulières de préparation ».

#### 5.5.1 Cas d'une poche avec perfuseur chambre compte-gouttes

- Préparer le perfuseur : décapuchonner le percuteur et clamber par rotation de la mollette (régulateur de débit).
- Casser l'embout de connexion de la poche et perforer en maintenant une position horizontale et parallèle au plan de travail. Insertion jusqu'à la garde du percuteur.
- Prendre la poche verticalement et avec l'autre main faire une pression sur la chambre de compte-gouttes pour la remplir à 1/3 environ.
- Déclamber en tournant la mollette jusqu'en haut. Amorçage du liquide dans la tubulure.
- En fin de purge, clamber le régulateur de débit.

#### 5.5.2 Cas d'un flacon en verre avec perfuseur chambre compte-gouttes -

- Préparer le perfuseur de la même manière.
- Approcher au-dessus de l'opercule du flacon en tenant le percuteur à la manière d'un stylo.
- Perforer le flacon biseau vers le haut. Introduire le biseau, le redresser et l'insérer jusqu'à la garde du percuteur.

#### 5.5.3 Cas d'une poche ou d'un flacon verre avec tubulure sans chambre compte-gouttes -

- Préparer la tubulure : décapuchonner et clamber.
- Percuter la tubulure à la poche comme décrit précédemment.
- Ouvrir le clamp et purger la tubulure.

**Remarque : Utiliser le pas-de-vis pour injecter le produit dans la poche si le perfuseur présente un site d'injection.**

-Une fois tous ces gestes en mains, pour préparer une chimiothérapie sous le format d'une cassette, d'une poche, d'un système duoperf, d'une seringue tubulée ou une seringue intrathécale, se référer aux modes opératoires de chacune d'entre elles :

3937-MO-044 « Préparation d'une cassette »

3937-MO-042 « Préparation d'une poche ou d'un flacon à partir d'une spécialité »

3937-MO-039 « Préparation d'une seringue à partir d'une spécialité »

## **5.6 Etiquetage et emballage de la préparation**

- Une fois la préparation terminée et le double contrôle effectué, se munir de la planche de 4 étiquettes correspondant à la préparation.
- Coller une première étiquette sur le contenant final (poche, seringue ou cassette), sans masquer la dénomination du solvant, ni les graduations des seringues.
- Prendre un sac SIEVE adapté à la taille du contenant puis coller la deuxième étiquette sur cet emballage.
- Introduire la préparation dans le sac en prenant soin de ne pas le percer.
- Sortir la préparation de l'isolateur en l'accompagnant des 2 étiquettes restantes. La troisième étiquette sera collée sur l'ordonnancier des dispensations des chimiothérapies. La quatrième étiquette n'est pas conservée à l'exception des essais cliniques et des préparations pour l'HGRL.
- S'il s'agit d'une préparation d'essai clinique, la quatrième étiquette est utilisée afin d'identifier les flacons (pleins ou vides) fournis par le promoteur. Ces derniers doivent-être conservés.
- Pour l'HGRL, la quatrième étiquette est remise avec la préparation dans la glacière

**Annexe 2 : Questionnaire sur les méthodes de contrôle de la qualité et de la traçabilité de chimiothérapies injectables, distribué aux PUI prenant en charge cette activité**

## 1) Présentation de l'activité

Nom et type de l'établissement

Votre réponse

---

Nombre de chimiothérapies injectables préparées par an

Votre réponse

Nombre d'essais cliniques actifs

Votre réponse

---

Nombre de préparations en essais cliniques par an

Votre réponse

Nombre de chimiothérapies préparées pour d'autres établissements par an

(sans compter les dépannages exceptionnels)

Votre réponse

---

Combien de personnes interviennent dans la préparation de chimiothérapies (ETP)

Votre réponse

### Dispositifs utilisés pour garantir l'asepsie de la préparation

|            | 0                     | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | Plus de 6             |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Isolateurs | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hottes     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Autre      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

### Nombre de postes de préparation

Votre réponse

## 2) Gestion des Stocks

### Quel logiciel sert à gérer les stocks?

Votre réponse

### Par quelle méthode les conditionnements secondaires sont t-il décontaminés à leur réception

Votre réponse

Ajout d'une identification physique spécifique sur les produits reçu ?

☐ Étiquette

☐ Code Barre

☐ Data Matrix

☐ Puce

☐ Aucune

☐ Autre : \_\_\_\_\_

### 3) Prescription et Analyse Pharmaceutique

Un logiciel de prescriptions est t-il utilisé? Si oui, lequel?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Un logiciel de préparation des chimiothérapies est t-il utilisé? Si oui, lequel?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Un logiciel de gestion financière est t-il utilisé? Si oui, lequel?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Les logiciels sont-ils interfacés entre eux et avec le logiciel de dossier patient (si différents) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Sur quel support est tracé l'analyse pharmaceutique initiale de la prescription?

Votre réponse \_\_\_\_\_

#### 4) Préparation et Contrôle

Impression d'un plan de préparation pour chaque préparation ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

L'étape de cueillette est-elle tracée ? Si oui, sur quel support?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Au moment de la cueillette, la date de péremption est-elle contrôlée par un autre moyen qu'une simple lecture visuelle ? Si oui, par quelle méthode?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Durée moyenne de l'étape de cueillette ? (Double contrôle compris)

Votre réponse

---

Si une étape de double contrôle est réalisée après cueillette des produits, combien de temps dure t-elle?

Votre réponse

---

Des chimiothérapies de différentes natures sont-elles réalisées à la suite? (Par la même personne et sous le même isolateur/hôte)

- ☐ Oui
- ☐ Non

Quelle méthode de contrôle per-préparation est utilisée ?

Votre réponse

---

Si oui, quels contrôles permet-elle ?

- ☐ Identifier la nature du produit
- ☐ Identifier les volumes prélevés lors de la préparation
- ☐ Mesurer les volumes préparés et/ou résiduels
- ☐ Autre : 

---

Combien de temps nécessite ce contrôle en moyenne par préparation?

Votre réponse \_\_\_\_\_

A quelle pourcentage des chimiothérapies préparées ce contrôle est il applicable?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Est-elle facilement applicable aux médicaments expérimentaux?

☐ Oui

☐ Non

Une méthode analytique en fin de préparation est t-elle mise en place? Si oui laquelle/lesquelles?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Volume moyen prélevé et détruit pour la réalisation de ce contrôle

Votre réponse \_\_\_\_\_

Quel pourcentage des préparations (en volume) est analysé par cette méthode analytique?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Lors des astreintes/gardes pharmaceutiques, les contrôles et méthodes de traçabilité sont-ils les mêmes qu'en routine ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si les contrôles analytiques deviennent opposables, qu'envisagez-vous de faire ?

- ☐ Créer un « laboratoire d'analyse » interne
- ☐ Prestataire externe
- ☐ Déjà équipé
- ☐ Autre : \_\_\_\_\_

Quels sont selon vous les trois critères les plus importants d'une technique de contrôle pré-libératoire ?

|     | Coût                  | Rapidité              | Invasivité            | Simplicité d'utilisation | Simplicité de formation | Entretien             | Adaptabilité          | Fiabilité             |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| N°1 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>    | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| N°2 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>    | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| N°3 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>    | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

◀▶

Envisagez-vous de mettre en place de nouvelles techniques pré ou post libération ? Si oui, laquelle/lesquelles (qualité et/ou traçabilité)

Votre réponse

## Pourcentage d'erreurs/défauts détectés à chaque étape

|                                                              | Non collectées        | 0% des préparations   | Moins de 0,1% des préparations | Entre 0,1% et 0,8%    | Entre 0,8% et 2%      | Entre 2% et 5%        | Entre 6% et 20%       |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Lors de la préparation des produits/matériel                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Pendant la préparation (contrôle per-préparation)            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Une fois la préparation terminée (contrôle post-préparation) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Après libération                                             | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Après injection                                              | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

◀
▶

## 5) Libération et traçabilité

Comment est identifiée la préparation terminée ?

☐ Etiquette

☐ Code Barre

☐ Data Matrix

☐ Puce

☐ Autre : \_\_\_\_\_

Comment se fait le changement de statut de la préparation sur le serveur informatique?

☐ Automatique

☐ Manuelle

☐ Aucun

☐ Autre : \_\_\_\_\_

Quel type d'ordonnancier

☐ Physique

☐ Informatique

☐ Autre :

Qui a la charge de la libération pharmaceutique

☐ Pharmacien

☐ PPH

☐ Interne

☐ Aucune

☐ Autre :

Quel en est le périmètre précis?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Combien de temps nécessite cette étape en moyenne ?

Votre réponse \_\_\_\_\_

Quel type de système permettent de vérifier et d'enregistrer:

|                                                                 | Manuel                | Electronique          | Autre                 | Aucun                 |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| La personne qui vient chercher la préparation à la pharmacie ?1 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| L'heure de libération de la préparation                         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Le temps écoulé depuis la préparation avant l'administration    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| L'identité du patient juste avant administration                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

La PUI peut-elle tracer facilement la préparation terminée et empêcher instantanément l'administration en cas de non-conformité ? Si oui, de quelle manière?

Votre réponse

Possibilité de retracer à posteriori les contrôles réalisés, sur un même fichier informatique ? (date/horaire, manipulateur, types de contrôles réalisés, erreurs éventuelles...)

☐ Oui

☐ Non

**Vu, le Président du jury,**

**Monsieur Jean-Marie Bard**

**Vu, le Directeur de thèse,**

**Monsieur Patrick Thomaré**

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**ALLIOT Thomas**

---

---

**Quels contrôles de la qualité et de la traçabilité mettre en place pour sécuriser le circuit de gestion des chimiothérapies anticancéreuses préparées à l'hôpital ?  
Etat des lieux des systèmes commercialisés ou émergents**

---

**Résumé de la thèse :**

La France est reconnue pour la qualité de ses soins dans la prise en charge du cancer, une maladie grave dont l'incidence et la prévalence ne cessent de croître. A l'aune de progrès thérapeutiques majeurs, les chimiothérapies demeurent un traitement de référence, avec plus de 2,5 millions d'administrations hospitalières en 2017. Afin de garantir qualité et traçabilité de ces thérapies injectables, les pharmacies hospitalières responsables de leur fabrication doivent s'équiper de systèmes de contrôles et de traçabilité efficaces. Or chaque établissement, en fonction de sa taille et de son activité peut mettre en place la méthode de son choix pourvu qu'elle réponde aux attentes réglementaires minimales. Ce travail s'attache dans un premier temps à décrire les différentes méthodes plus ou moins innovantes disponibles ou émergentes répondant à ces exigences et à les analyser à partir de retours d'expériences rapportés dans la littérature. Afin de donner du sens à notre analyse, une étude de terrain a été conduite par le biais d'un questionnaire envoyé aux pharmacies à usage intérieur habilitées. Les réponses ont été compilées et traitées pour tenter d'appréhender la situation, les attentes et les évolutions probables de ce secteur à forte iatrogénie, où des erreurs médicamenteuses évitables graves sont encore à déplorer aujourd'hui.

---

**MOTS CLÉS :**

*CHIMIOOTHERAPIES, PREPARATION CONTROLES, TRACABILITE, IATROGENIE, CANCER*

---

**Président :**

**Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur des Universités, Université de Nantes**

**Membres du jury :**

**Monsieur Patrick THOMARE, Pharmacien PH MAST, CHU de Nantes**

**Madame Clémentine FRONTEAU, Pharmacien PH Contractuel, CHU de Nantes**

**Monsieur Pierre-Nicolas BOIVIN, Pharmacien Assistant Spécialiste, CHU de Rennes**

---

*9 passage St Yves, 44000 NANTES*