

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS

Soutenu devant le jury interrégional

Le 19 décembre 2018

par Amandine LASSALLE

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février 2012

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Evaluation des performances analytiques d'un nouveau spectrophotomètre destiné aux contrôles des préparations médicamenteuses : quelles applications pour le contrôle des chimiothérapies ?

Président du jury : Mme. Christine BOBIN-DUBIGEON *Pharmacien, MCU-HDR – Université de Nantes*

Directeur de thèse : M. Nicolas CORMIER, *Pharmacien– Hôpital privé du Confluent*

Membres du jury : M. Pascal LE CORRE, *Pharmacien, PU-PH–CHU de Rennes*
Mme Clémentine FRONTEAU, *Pharmacien, PHC–CHU de Nantes*
M. Jérémie SORRIEUL, *Pharmacien– Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin-Angers*

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES ANNEXES.....	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : PREPARATION ET CONTRÔLE DES CHIMIOTHERAPIES INJECTABLES

1.	Préparations de chimiothérapies injectables	14
1.1.	Définitions et aspect réglementaire.....	14
1.2.	La préparation des chimiothérapies injectables : une étape à risques	15
1.2.1.	Risques chimiques	15
1.2.2.	Risque microbiologique.....	16
1.2.3.	Iatrogénie médicamenteuse liée à la préparation des médicaments de chimiothérapie	18
2.	Le contrôle des préparations.....	22
2.1.	Contexte réglementaire	22
2.2.	Les différents types de contrôles.....	23
2.2.1.	Le double contrôle visuel.....	23
2.2.2.	La vidéo-surveillance.....	24
2.2.3.	Le contrôle gravimétrique	26
2.2.4.	Le contrôle analytique.....	28
2.3.	Etat des lieux des pratiques	33
2.4.	Choix d'une méthode de contrôle.....	34
2.4.1.	Les différents critères.....	34
2.4.2.	Coût économique.....	36
3.	L'unité centralisée de reconstitution de l'Hôpital privé du Confluent ..	39
3.1.	Organisation, locaux, équipements.....	39
3.2.	Activité de production.....	39
3.3.	Préparation et contrôles des chimiothérapies injectables.....	41

DEUXIEME PARTIE : MISE EN PLACE DU CONTRÔLE ANALYTIQUE PAR LE SPECTROPHOTOMETRE DRUGLOG®

1.	L'automate de contrôle Druglog®	45
1.1.	Caractéristiques	45
1.2.	Rappels sur la spectroscopie	46
1.2.1.	Principes généraux	46
1.2.2.	La spectroscopie UV-visible	48
1.3.	Principe de fonctionnement de l'automate.....	51
1.3.1.	Identification de l'échantillon	52
1.3.2.	Quantification de l'échantillon	53
1.3.3.	Expression des résultats.....	54
2.	Calibration de l'automate	56
2.1.	Choix de la méthode de validation analytique	56
2.2.	Réalisation des gammes d'étalonnage	58
2.2.1.	Choix des molécules à analyser	58
2.2.2.	Matériels et Méthode	59
2.3.	Choix des gammes d'étalonnage	60
2.4.	Validation des gammes d'étalonnage.....	62
2.4.1.	Méthode.....	62
2.4.1.	Résultats.....	64
2.4.2.	Discussion.....	65

TROISIEME PARTIE : EVALUATION DES PERFORMANCES DE L'AUTOMATE EN ROUTINE

1.	Analyse des préparations issues de la production	69
1.1.	Matériel et Méthode	69
1.2.	Résultats.....	71
1.3.	Discussion.....	75
2.	Comparaison des performances entre 2 automates : Druglog® et QCRx®	77
2.1.	Matériel et Méthode	77
2.1.1.	Caractéristiques et fonctionnement de l'automate QCRx®	77
2.1.2.	Méthode.....	78
2.2.	Analyse statistiques.....	79
2.3.	Résultats.....	80
2.3.1.	Analyse descriptive.....	80
2.3.2.	Distribution des résultats	82
2.3.3.	Comparaison statistique.....	84

2.4.	Discussion.....	85
------	-----------------	----

DISCUSSION

1.	L'automate Druglog® dans la littérature	88
1.1.	Calibration de l'automate Druglog®.....	89
1.2.	Performances qualitative et quantitative de l'automate Druglog®.....	91
2.	Forces et faiblesses de l'automate Druglog®	92
2.1.	Facilité d'utilisation	92
2.2.	Rapidité d'analyse	93
2.3.	Sécurité.....	93
2.4.	Charge de travail.....	94
2.5.	Intérêt.....	95
2.6.	Coût économique.....	96
3.	Perspectives.....	97

CONCLUSION

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Etapes du processus de fabrication	21
Figure 2 : Cotation des méthodes de contrôles par l'Institut Universitaire de Toulouse	35
Figure 3 : Critères de choix d'une méthode de contrôle au CHU de Lille.....	35
Figure 4 : Comparaison des différentes méthodes de contrôles au Centre Hospitalier de La Rochelle	36
Figure 5 : L'unité centralisée de reconstitution des chimiothérapies à l'HPCN.....	40
Figure 6 : Evolution de l'activité de préparation de chimiothérapie depuis 2012	41
Figure 7: Circuit des chimiothérapies injectables préparées à l'HPCN	41
Figure 8 : Etapes de préparation et de contrôles réalisées à l'HPCN.....	42
Figure 9 : L'automate Druglog® et sa cuvette de mesure	45
Figure 10 : Les différents modules du logiciel Druglog®	46
Figure 11 : Les différentes transitions électroniques selon la longueur d'onde du rayonnement absorbé	47
Figure 12 : Phénomènes mesurés en spectroscopie	48
Figure 13 : Spectre électromagnétique de la lumière et domaine UV-visible.....	49
Figure 14 : Principe de la spectroscopie UV-visible	49
Figure 15 : Appareillage d'un spectrophotomètre UV-visible.....	51
Figure 16 : Réponse primaire de l'automate : exemple du 5-fluorouracile 5FU (rouge).....	52
Figure 17 : Tracé spécifique du 5FU à différentes concentrations.....	52
Figure 18 : Identification des échantillons : exemple du 5FU.....	53
Figure 19 : Extrapolation de la concentration de l'échantillon (en orange) par rapport aux tracés de calibration	54
Figure 20 : Visualisation d'un résultat par le mode "Identify"	54
Figure 21 : Visualisation des résultats par le mode "Qualify"	55
Figure 22 : Protocole d'étalonnage de l'automate.....	60
Figure 23 : Données brutes de calibrations	61
Figure 24 : Protocole de validation des gammes d'étalonnage.....	63
Figure 25 : Spectre et structure moléculaire du Paclitaxel et Docétaxel dans l'UV visible	67
Figure 26 : Site de prélèvement de l'échantillon.....	69
Figure 27 : Identification croisée entre le Paclitaxel et le Docétaxel.....	71
Figure 28 : Représentation graphique des erreurs relatives sur les concentrations: waterfall plot	73
Figure 29 : Répartition des erreurs relatives en fonction de la concentration	74
Figure 30 : Evaluation des performances des 2 automates : principe	78

Figure 31 : Représentation scattergram des erreurs relatives observées par les deux systèmes de contrôle..... 82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes ZAC (BPP 2007).....	17
Tableau 2 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité (BPP 2007)	17
Tableau 3 : Non conformités observées depuis la mise en œuvre du contrôle des préparations cytotoxiques d'après Vigneron et al.	20
Tableau 4 : Etat des lieux des pratiques de contrôle des préparations de chimiothérapies : résultats des enquêtes.....	33
Tableau 5 : Coût des différentes méthodes de contrôle.....	38
Tableau 6 : les différentes techniques de validation analytique	56
Tableau 7 : Tableau ICH Q2 (R1)	57
Tableau 8 : Molécules sélectionnées pour la calibration de l'automate.....	59
Tableau 9 : Résultats statistiques du modèle de régression linéaire	61
Tableau 10 : Justesse et précision de la méthode analytique	64
Tableau 11 : Fidélité intermédiaire de la méthode analytique.....	65
Tableau 12 : Résultats des tests en production.....	71
Tableau 13 : Tableau de contingence: principe.....	79
Tableau 14 : Tableau de contingence de la statistique de test.....	80
Tableau 15 : Analyses quantitatives des erreurs relatives sur les concentrations	81
Tableau 16 : Erreurs relatives sur les concentrations attendues avec l'automate QCRx®	83
Tableau 17 : Erreurs relatives sur les concentrations attendues avec l'automate Druglog®.....	84
Tableau 18 : Tableau de contingentement du test de Mac Nemar	85

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Gammes d'étalonnage de l'automate Druglog® : droite de régression	110
Annexe 2 : Mode opératoire pour l'homogénéisation et le prélèvement des échantillons destinés au contrôle des chimiothérapies injectables.....	112
Annexe 3 : Résultats de la campagne de comparaison des deux automates par molécules contrôlées	113
Annexe 4 : Résultats du test de Mac Nemar par molécules	121

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Santé et du Médicament
HPCN : Hôpital Privé du Confluent à Nantes
UV-VIS : Ultraviolet-Visible
PUI : Pharmacies à Usage Intérieur
CSP : Code de la Santé Publique
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
CNIMH : Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
ZAC : Zones à Atmosphère Contrôlée
SPFC : Société Française de Pharmacie Clinique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
NC : Non-Conformité
PSM : Poste de Sécurité Microbiologique
ASHP : American Society of Health-system Pharmacists
HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève
HPTLC : Chromatographie à Haute Performance sur Couche mince
HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance
FIA : Injection en Flux Continu
IR : Infrarouge
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
HDJ : Hôpital De Jour
UCR : Unité Centralisée de Reconstitution
ETP : Equivalents Temps Plein
PPH : Préparateurs en Pharmacie Hospitalière
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
COC : Cyclic Olefin Copolymers
NaCl : Chlorure de sodium
5FU : 5-Fluorouracile
ICH : International Conference on Harmonization
SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry
COFRAC : Comité Français d'Accréditation
ISO : international organization for standardization

SE : Standards d'Etalonnage

CQ : Contrôles Qualités

CV : Coefficient de Variation

ER : Erreurs Relatives

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest

SM : Solution Mère

INTRODUCTION

La préparation des chimiothérapies est un processus pharmaceutique à risques. Les molécules utilisées sont des médicaments à toxicité élevée et à marges thérapeutiques étroites. Ces risques sont présents à toutes les étapes du circuit, de la prescription à l'administration, aussi bien pour les patients que pour le personnel manipulant. Dans ce contexte, de nombreuses recommandations ont été émises par les autorités sanitaires avec pour objectifs de protéger la préparation, le personnel, l'environnement ainsi que le patient.

Aujourd'hui, la fabrication des chimiothérapies injectables doit répondre à un certain nombre de critères et respecter les exigences des Bonnes Pratiques de Préparation dictées par l'Agence Nationale de Santé et du Médicament (ANSM) afin que chaque patient puisse recevoir « le bon produit, à la bonne dose au bon moment ». En effet, une erreur d'administration avec ce type de molécule peut avoir des conséquences chez le patient. Les risques et conséquences d'un surdosage peuvent entraîner des effets secondaires graves voire mortels tandis que les sous-dosages peuvent être préjudiciables pour l'efficacité de la prise en charge de leur pathologie cancéreuse.

La centralisation de la préparation dans les unités de reconstitution des chimiothérapies sous la responsabilité d'un pharmacien a été une mesure incontournable pour la sécurisation du processus de fabrication des chimiothérapies. Cependant, les erreurs de fabrication liées aux facteurs humains existent. De nombreuses méthodes de contrôle de la préparation des cytotoxiques se sont développées pour assurer la qualité et la sécurité de la prise en charge des patients atteints de cancer.

Les avancées technologiques dans le domaine du contrôle et de l'analytique ont permis d'enrichir les outils à disposition du pharmacien hospitalier. C'est ainsi que se sont développées différentes technologies telles que les automates d'analyse spectrophotométrique ou des outils informatiques permettant l'assistance comme le contrôle vidéonumérique ou gravimétrique.

L'ensemble des contrôles mis en place pour la préparation des chimiothérapies injectables à l'Hôpital Privé du Confluent à Nantes (HPCN) repose actuellement sur un double contrôle visuel in process et libérateur. L'émergence des nouvelles technologies à disposition a amené l'unité de reconstitution des chimiothérapies de l'HPCN à chercher une nouvelle méthode de contrôle pour améliorer son processus de fabrication.

Récemment, un automate de contrôle nommé Druglog®, basé sur la spectroscopie ultraviolet-visible (UV-VIS) a été développé. C'est dans ce contexte que l'HPCN s'est vu proposer un partenariat avec le fabricant afin d'évaluer les performances analytiques de ce nouveau système.

Dans un premier temps, nous reviendrons sur les risques liés à l'étape de préparation de chimiothérapies, le contexte réglementaire les encadrant ainsi que sur les différentes méthodes de contrôle existantes.

Dans une seconde partie, sera exposée la mise en place du contrôle analytique des préparations avec l'automate Druglog®. Le fonctionnement de l'automate, la méthode de prélèvement et de calibration de l'automate seront détaillés.

Enfin, la 3^{ème} partie présentera les résultats des dosages des préparations destinées aux patients ainsi que leur analyse.

PREMIERE PARTIE :

PREPARATION ET CONTRÔLE DES
CHIMIOETHERAPIES INJECTABLES

1. Préparations de chimiothérapies injectables

1.1. Définitions et aspect réglementaire

Les préparations de chimiothérapies injectables sont des préparations magistrales stériles, reconstituées ou diluées.

Elles sont réalisées par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) dont le rôle est défini dans l'article L.5126-5 du Code de la Santé Publique (CSP). Ainsi, les PUI doivent assurer « la préparation et le contrôle » et doivent disposer « de locaux, de moyens personnels, de moyens en équipement et d'un système d'information leur permettant d'assurer la réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques » [1].

Depuis le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments, la centralisation de la préparation et de la reconstitution des traitements de chimiothérapie, sous la responsabilité d'un pharmacien, est une obligation à laquelle doivent répondre tous les établissements de santé [2].

Lorsqu'une préparation est effectuée dans une PUI, elle doit être réalisée selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) en vigueur, actuellement dans leur version 2007 [3].

Ces BPP visent, notamment à encadrer et apporter des lignes directrices permettant d'assurer la préparation, le contrôle, la gestion de la qualité de l'ensemble des préparations réalisées dans les établissements disposant d'une PUI.

Selon l'article L. 5121-5 [4], ces BPP sont opposables. Toute PUI réalisant des préparations magistrales se doit de les respecter.

Les BPP définissent la reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou de médicaments expérimentaux comme « une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non, selon les indications mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale (...). En cas de dilution ou de mélange après reconstitution, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux dispositions des BPP. »

Une opération de reconstitution peut classiquement être réalisée dans les unités de soins.

Cependant, il est précisé dans les BPP que la préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement, ce qui est le cas des médicaments cytotoxiques, doit être réalisée dans les PUI conformément aux BPP.

En effet, la réalisation de préparation de chimiothérapie injectable est une activité à risque qui nécessite la formation et la qualification du personnel, des locaux adaptés ainsi qu'une gestion de la qualité.

1.2. La préparation des chimiothérapies injectables : une étape à risques

La préparation des médicaments de chimiothérapie injectable constitue un enjeu de santé publique à la fois en termes de protection du personnel, de l'environnement et de sécurité du patient.

Les risques liés à l'activité de préparation sont de 3 types :

- Risques chimiques ;
- Risques microbiologiques ;
- Risques d'erreurs de préparation et iatrogénie médicamenteuse.

1.2.1. Risques chimiques

La contamination chimique peut être définie par la présence de traces de principes actifs sur des dispositifs inappropriés.

Les risques chimiques peuvent concerner le personnel hospitalier qui peut être exposé à l'agent cytotoxique lors des étapes de livraison/rangement [5-7], de préparation du médicament [8,9] mais également lors de l'administration de celui-ci [10]. Les risques inhérents à cette manipulation sont principalement cutanés [11-13] et pulmonaires, par inhalation des particules en suspension dans l'environnement.

La contamination par les produits de chimiothérapie peut engendrer différents effets toxiques locaux, généraux, mutagènes, cytogénétiques et reprotoxiques.

Afin de limiter ces risques, les précautions à prendre lors de la manipulation des médicaments de chimiothérapie sont dépendantes du niveau d'exposition précisé dans les recommandations du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (CNIMH). Le décret n°2001-97 du CSP [14] établit les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques.

Après la directive européenne 2004/37/CE [15] sur la protection des travailleurs contre les risques d'exposition professionnelle aux agents carcinogènes et mutagènes, de nouvelles recommandations relatives à la prévention de l'exposition professionnelle aux médicaments

cytotoxiques ont été publiées par le Parlement européen en octobre 2016. Ce nouveau document intitulé « Prévenir l'exposition professionnelle aux cytotoxiques et autres médicaments dangereux » émet des recommandations sur les meilleures pratiques préventives.

Les dispositifs de transfert en système fermé sont considérés par cette nouvelle publication comme le seul équipement spécifiquement conçu pour protéger la santé des professionnels de santé contre l'exposition professionnelle aux substances dangereuses.

Les risques chimiques à l'étape de préparation peuvent également concerner le patient en cas de contamination croisée entre les préparations.

La contamination croisée est définie par les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit ». Elle peut être directe ou indirecte et se produire à toutes les étapes de fabrication d'un médicament [16].

Lors de l'étape de fabrication elle peut survenir selon deux procédés :

- une contamination simultanée peut se produire lors de deux fabrications qui se déroulent en même temps à proximité
- une contamination successive peut avoir lieu lorsque deux produits sont fabriqués sur le même équipement et que des éléments du premier produit contaminent le produit suivant.

Les conséquences sur la santé des patients peuvent être dramatiques notamment en cas de réactions allergiques qui peuvent se manifester dès la présence de traces.

1.2.2. Risque microbiologique

Comme toute préparation injectable, les chimiothérapies doivent être stériles et apyrogènes. La stérilité des préparations injectables est une obligation définie dans les monographies de Préparations Parentérales et d'Essais de stérilité (chapitre 2.6.1) de la Pharmacopée Européenne [17,18].

Le risque est d'autant plus important que le patient atteint de cancer est un patient fragilisé d'une part par sa pathologie mais aussi par ses traitements. Son immunité souvent diminuée le rend alors plus sensible aux infections.

La principale source de contamination microbiologique étant liée à l'être humain, les règles d'habillement, d'hygiène et de désinfection du matériel permettent de limiter fortement ce risque. En accord avec les BPP, la préparation doit se faire dans des zones à atmosphère contrôlée (ZAC)

1. Préparations de chimiothérapies injectables

constituées de locaux et d'équipement dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées (tableaux 1 et 2).

Les ZAC sont classées en 4 catégories pour la fabrication des médicaments stériles selon leur niveau de contamination.

Afin de protéger la préparation, « des différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini et le confinement des contaminants chimiques toxiques. » (BPP chapitre 7.3). Dans la majorité des cas les ZAC sont maintenues en surpression par rapport à la pression atmosphérique pour protéger l'environnement de travail de toute contamination extérieure. Une cascade de pression positive de 15 à 20 Pa de la zone propre vers l'extérieur est appliquée par l'intermédiaire de SAS afin d'éviter l'introduction d'air extérieur non filtré à l'ouverture des portes.

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes ZAC (BPP 2007)

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , 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 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité (BPP 2007)

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Enfin, des prélèvements microbiologiques des surfaces et de l'air doivent être réalisés régulièrement pour s'assurer de la non-contamination de la zone de travail et de la conformité des résultats selon les recommandations des BPP.

1.2.3. Iatrogénie médicamenteuse liée à la préparation des médicaments de chimiothérapie

Une erreur médicamenteuse est définie par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) comme un « écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient ». L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est donc évitable. Elle peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions » [19].

La prévention des erreurs en cancérologie est une nécessité du fait de la marge thérapeutique étroite des produits de chimiothérapie, de leur toxicité et de l'état fragilisé des patients traités par chimiothérapie. Une erreur de prescription, de préparation ou d'administration peut avoir des conséquences graves aussi bien en termes de toxicité et d'effets indésirables que de succès thérapeutique [20,21].

En cas de décès lié à un événement iatrogène, les médicaments antinéoplasiques font parties des classes les plus représentées (15,4%) juste après les agents du système nerveux central (26,9%)[22]. Le taux d'erreurs médicamenteuses concernant les chimiothérapies est de 4% environ [20,23,24]. Parmi ces erreurs médicamenteuses, les erreurs de prescription sont majoritaires allant de 65% à 91% selon les études [20,24].

L'étape de préparation de chimiothérapies injectables reste une étape à risque car les sources d'erreur potentielles sont nombreuses.

Plusieurs études centrées sur la préparation des médicaments injectables et plus précisément sur les chimiothérapies injectables tentent de fournir des données sur les erreurs concernant la préparation. Néanmoins ces erreurs restent peu documentées. La plupart des publications soulèvent en effet la difficulté d'obtention de l'exhaustivité du recueil des erreurs de préparation, difficulté certainement liée à une sous-déclaration [25-32].

Une étude prospective réalisée sur une année au sein d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) français montre qu'en 2011, 2% d'erreurs médicamenteuses ont été recueillies sur 22138 préparations analysées. Quatre-vingt-dix-sept pourcent (97%) ont été interceptées et 3% sont arrivées jusqu'au patient. Parmi ces erreurs, 26 (0,12%) sont directement liées à l'étape de préparation [20]. Les autres erreurs détectées concernaient l'analyse pharmaceutique, la retranscription des données dans le logiciel pharmaceutique ou encore la conservation des produits de chimiothérapie. D'autres études retrouvent des taux d'erreurs de préparation allant jusqu'à 4% [20,25-27].

Une étude réalisée en 2014 dans la pharmacie du Centre Hospitalier de Lyon Sud a montré que 48% (12/25) des erreurs introduites artificiellement dans les fiches de fabrication n'étaient pas détectées [33]. Vingt-cinq fiches de fabrications comportant différentes erreurs (sous-dosage, surdosage, erreur de voie d'administration, de protocole, de dilution ou de péremption) ont été insérées dans le flux de production des pharmaciens. Parmi les erreurs non détectées, ont été retrouvées quatre erreurs de dosage, quatre erreurs de voie d'administration, une erreur de principe actif au regard du protocole prescrit, une incompatibilité physicochimique principe actif-solvant, une erreur de débit d'administration d'un diffuseur et une erreur concernant un produit périmé.

Après une étape de sensibilisation des préparateurs, 80% des erreurs introduites dans les fiches de fabrication étaient détectées.

Le développement des techniques de dosage analytique a permis de recueillir des taux de non-conformité plus fiables sur la préparation de chimiothérapie.

L'équipe de Vigneron *et al.*, du CHRU de Nancy a mené une étude [34] sur une période de 7 ans durant laquelle 69 663 préparations de cytotoxiques ont été contrôlées. Parmi ces préparations, 346 ont fait l'objet d'une non-conformité (NC) soit un taux de non-conformités de 0,497%.

L'analyse des NC par une méthode de spectrophotométrie a permis de déceler 136 NC liées à la dose injectée, soit 39,1% des NC (tableau 3).

1. Préparations de chimiothérapies injectables

Tableau 3 : Non conformités observées depuis la mise en œuvre du contrôle des préparations cytotoxiques d'après Vigneron et al.

Récapitulatif des non-conformités observées depuis la mise en œuvre du contrôle des préparations de cytotoxiques. Summary of non-compliances observed since the implementation of the control of cytotoxic preparations.								
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Erreur quantitative ^a	3	27	14	40	20	22	10	136
Défaut d'homogénéisation	4	21	26	17	10	17	11	106
Erreur analytique ^b	2	1	5	3	1	5	6	23
Autres	11	15	29	10	5	7	4	81
Total annuel	20	64	74	70	36	51	31	346
Nombre de préparations contrôlées	3954	10 021	11 844	11 683	9859	10 711	11 591	69 663
Fréquence (%)	0,51	0,64	0,62	0,60	0,37	0,48	0,27	0,50

^a Concentration mesurée n'est pas dans l'intervalle 85,0 à 115,0 % de la concentration théorique.

^b Toute erreur strictement imputable au laboratoire de contrôle (appareillage et/ou technicien).

D'autres études basées sur des dosages analytiques recensent des taux de non-conformité allant de 5,94% à 10,60% [35–38]. Cependant, un certain nombre de non-conformité est dû à un problème d'homogénéisation de la poche avant échantillonnage. Une nette diminution est donc possible après une phase d'apprentissage. Bien qu'à modérer, ces taux de non-conformité ne sont pas négligeables.

Le processus de fabrication des préparations de chimiothérapies injectables est complexe et implique de nombreuses étapes à risques (figure 1).

Les points les plus critiques observés susceptibles d'engendrer une erreur médicamenteuse sont les suivants : préparation des plateaux, reconstitution, préparation, vérification et étiquetage [27,32,39,40].

La **préparation du plateau ou picking** consiste à préparer l'ensemble du matériel nécessaire à une préparation, à proximité de l'isolateur ou du poste de sécurité microbiologique (PSM). Le matériel comporte généralement les flacons de chimiothérapie, les poches de solvant, les tubulures d'administration, les seringues, l'étiquette du patient et la fiche de fabrication.

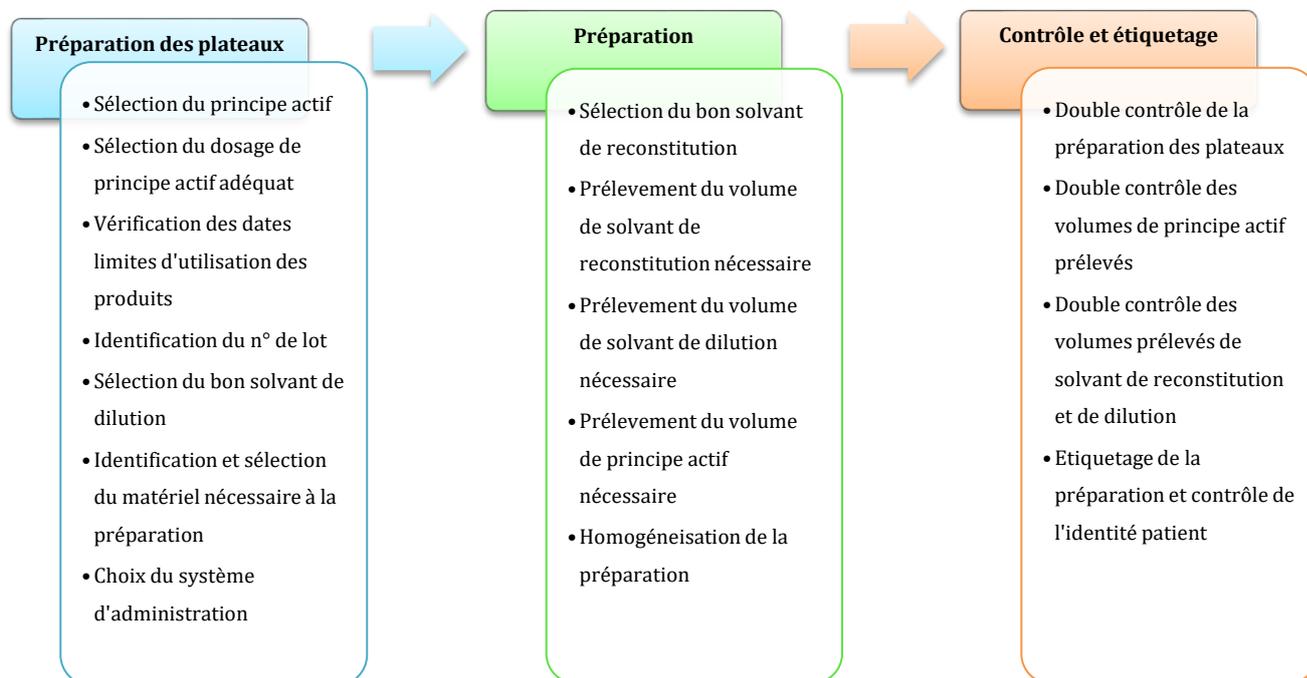
La **reconstitution** concerne les flacons de chimiothérapie n'étant pas prêt à l'emploi qui nécessitent l'ajout d'une quantité spécifique de solvant avant dilution.

La **préparation** consiste à prélever le volume de principe actif nécessaire à la réalisation de la dilution dans la poche de solvant ou directement dans le contenant approprié.

La **vérification ou contrôle** consiste à s'assurer de la concordance entre les produits utilisés et la prescription : solvant, principe actif et dose préparés.

L'**étiquetage** garantit que le produit fabriqué est dispensé au bon patient.

Figure 1 : Etapes du processus de fabrication



Si l'augmentation de la charge de travail semble être corrélée à l'augmentation des erreurs [26,27], il ne s'agit pas de l'unique paramètre pouvant expliquer les erreurs de production. Dans une étude réalisée au Royaume Uni [39], les facteurs perçus comme ayant contribué aux erreurs de préparation ont été étudiés. L'erreur individuelle est le facteur prédominant avec un taux de 78,1%. Les autres facteurs concernent l'interruption de tâche (4,3%), la formation insuffisante (3,7%), la surcharge de travail (3,2%), le sous-effectif (3,1%), le système informatique inadéquat (2%), la mauvaise conception du processus (1,7%), les problèmes de stockage (0,8%), les erreurs d'installation ou d'équipement (0,8%), la faible séparation des produits (0,6%) et la mauvaise qualité des matières premières utilisées (0,4%).

Une autre étude réalisée en 2008 au Canada [41], identifie plusieurs facteurs associés à la survenue d'erreurs de préparation des produits injectables. Les erreurs sont plus importantes lorsque la préparation est réalisée à partir d'une solution concentrée ou lorsqu'elle concerne une petite dose et donc un petit volume. Les erreurs de calcul et la fatigue contribuent également aux erreurs de préparation.

Au regard de ces risques, de la complexité de la préparation, de la marge thérapeutique étroite et de la volonté d'améliorer continuellement la qualité et la sécurité des soins, le contrôle des chimiothérapies injectables en cours de préparation ou sur le produit fini s'impose de plus en plus comme un outil incontournable de sécurisation.

2. Le contrôle des préparations

2.1. Contexte réglementaire

Les exigences établies dans les BPP vis-à-vis du contrôle s'appliquent essentiellement aux matières premières et préparations finies.

Les points fondamentaux sont les suivants :

- **les matières premières**, chapitre 1.3.4 : trois obligations sont à prendre en compte concernant leur contrôle :
« La méthode de mesure des quantités de matières premières à mettre en œuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer ;
La mesure du volume ou la pesée des quantités de matières premières font l'objet d'enregistrements ;
Les matières premières sont identifiables de manière permanente au cours des opérations précitées ».
De plus, « lors de la préparation, la nature de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, sont à vérifier indépendamment, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant, soit par une seconde personne qualifiée au sens du CSP, et la vérification notée dans le dossier de lot de la préparation».
- **le contrôle**, chapitre 2.1 : « Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante ». De plus, « L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent ».
« Les contrôles dont les résultats font l'objet de compte rendu datés et signés sont de différents types, notammenttout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s) ».
- **la libération**, chapitre 1.5.4 : placée aussi sous responsabilité pharmaceutique, elle est nécessaire et garant du respect des BPP engagées dans la préparation de la chimiothérapie.
« Un pharmacien désigné de la pharmacie [...] est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées ».

Les préparations de chimiothérapie injectables sont des préparations magistrales définies, dans le Code de la santé publique comme « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 » [42].

Ainsi contrairement aux préparations hospitalières, la réglementation n'impose pas le contrôle d'uniformité de teneur pour les préparations magistrales. Les préparations de chimiothérapie peuvent donc être dispensées sans contrôle préalable de teneur.

Havard et *al.* insistent sur un tel paradoxe [43]. En effet, l'absence d'obligation de contrôle analytique sur les préparations de chimiothérapies injectables peut paraître incohérente du fait de leur toxicité et de leur index thérapeutique étroit.

La réglementation actuelle impose donc la réalisation d'un contrôle mais sans définir le type de contrôle à mettre en place.

Le contrôle de la préparation des chimiothérapies est très variable d'un établissement hospitalier à l'autre et il n'existe aujourd'hui aucun consensus sur les méthodes à appliquer. Cependant les préparations de chimiothérapies doivent répondre aux exigences réglementaires des BPP qui sont opposables.

2.2. Les différents types de contrôles

On peut distinguer deux concepts : les contrôles en cours de préparation (ils peuvent être visuels, ou par contrôle gravimétrique) et les contrôles finaux (analytiques ou visuels).

2.2.1. Le double contrôle visuel

Les contrôles visuels représentent le premier niveau de contrôle de qualité préconisé par l'ANSM et l'ASHP (American Society of Health-system Pharmacists) [44] pour les préparations de chimiothérapie.

C'est une solution simple, qui consiste en un double contrôle de l'ensemble des étapes de la réalisation de la préparation. Sont ainsi contrôlés par un second opérateur les solvants, les principes actifs utilisés ainsi que les volumes prélevés. Le contrôle visuel est également réalisé sur la préparation terminée avant sa libération : conformité de l'étiquetage, aspect de la préparation (couleur, limpidité, absence de particules, absence de fuites), conformité de la tubulure (purge, présence de filtre si nécessaire et clampage). Toutes ces étapes sont réalisées en regard de la fiche de fabrication.

Il s'agit d'une méthode simple qui ne nécessite pas d'investissement supplémentaire en matériel qui s'applique à tout type de préparation : poche, diffuseur, seringue.

Il est cependant difficile de définir la fiabilité de cette méthode car il existe un biais lié aux facteurs humains tels que la fatigue ou la concentration [45–48].

L'étude réalisée par la pharmacie du Centre Hospitalier de Lyon Sud démontre les difficultés et les lacunes du contrôle visuel humain dans l'interception de différents types d'erreurs lors de la réalisation de préparations de chimiothérapies injectables [33]. Parmi les erreurs non détectées introduites artificiellement dans les fiches de fabrication, trois étaient létales pour le patient.

Dans la littérature, peu de données rapportent des études comparatives de la performance du contrôle visuel à un autre système de contrôle et quand cela a été fait, la méthode testée était plus performante que le contrôle visuel. En effet, Carrez et al. par une étude comparative montrent la supériorité de la méthode gravimétrique au double contrôle visuel [49] tandis que le centre hospitalier de la Rochelle prouve la supériorité du contrôle par vidéo-caméra [50].

Le contrôle humain comporte donc des avantages en termes de simplicité de mise en place mais nécessite une formation continue des agents sur la vigilance du contrôle de l'étape de préparation des chimiothérapies.

2.2.2. La vidéo-surveillance

Le principe de la vidéo-surveillance est basé sur l'utilisation de caméras installées au niveau de l'isolateur ou du PSM pour permettre une visualisation du plan de travail et la prise de photographie ou de vidéo. En fonction des caractéristiques techniques des caméras, la validation peut se faire en même temps que la manipulation ou *a posteriori*.

Au cours des dernières années, notre société a connu une révolution dans le domaine numérique et si l'informatique a été le plus impacté par le phénomène, la santé n'a pas dérogé à la règle. C'est outre atlantique, au Canada et aux Etats-Unis, que le contrôle par numérisation se développe le plus.

Les systèmes de photographie

Plusieurs hôpitaux utilisent le principe de la photographie comme système de contrôle.

Depuis 2007, au CHU Sainte-Justine à Montréal au Canada, les pharmaciens ont développé un système de contrôle de la production de médicaments stériles par numérisation du processus

[51,52]. La prise de photographie permet une validation *a posteriori*. L'appareil a été positionné à l'extérieur de la hotte à flux d'air laminaire grâce à un bras articulé.

La prise de photographie est déclenchée à chaque étape critique par l'intermédiaire d'une pédale directement par le préparateur. La préparation est validée pharmaceutiquement par visualisation des produits utilisés, des quantités prélevées et de l'étiquetage.

Cette technique permet de tracer et d'archiver l'ensemble des étapes du processus permettant ainsi une vérification de la conformité des principes actifs, du matériel.

D'autres centres comme l'Hôpital Universitaire du Kansas au Etats-Unis ont également choisi la solution de la prise de photographie pour sécuriser leur processus de préparation des chimiothérapies injectables [53]. Ce procédé majore le temps de préparation de 50 secondes. Les pharmaciens ont ainsi pu détecter quatre erreurs sur 363 doses préparées sur un mois (1,1%). Trois de ces erreurs étaient liées à des volumes incorrects.

Cette même solution est utilisée dans l'Hôpital pour enfant de Boston au Etats-Unis couplée à un système de vérification des produits par code-barres [54]. Parmi les 2883 erreurs détectées sur 425 683 préparations, 447 (15,5%) n'auraient pas été détectées avec vérification finale de la préparation avant libération.

Les systèmes vidéo

En France, à l'hôpital de l'Hôtel Dieu ainsi qu'à Robert Debré à Paris [55] le contrôle par vidéo surveillance est essentiellement utilisé pour la validation lors de périodes de faible activité ou en garde. L'enregistrement de la vidéo permet un archivage des séquences de la fabrication et peut être visionné *a posteriori*. Cet outil est aussi utilisé pour l'évaluation des préparateurs. Il reste que cette méthode est peu adaptée aux unités avec un volume de production important.

Le même principe a été par la suite étendu à l'assistance par vidéo caméra permettant ainsi une visualisation du film de l'ensemble des étapes de préparation du cytotoxique.

Le système Drugcam® développé par la société française Eureka® est un système intelligent de contrôle de fabrication qui associe un enregistrement vidéo et une détection automatisée des flaconnages de principes actifs ainsi que des volumes prélevés.

En 2015, une étude est menée sur le Centre Hospitalier de La Rochelle et à l'institut Paoli Calmettes de Marseille ayant pour objectif l'évaluation de la performance du système tant au niveau qualitatif que quantitatif par reconnaissance des volumes de différents modèles de seringues [56]. L'analyse qualitative portant sur cent vingt flacons différents, révèle une

exactitude de plus de 98% sur l'ensemble des tests réalisés. La sensibilité est de 100% pour 84,2% des flacons testés et d'au moins 97% pour l'ensemble des tests réalisés. Seulement vingt-huit faux négatifs ont été détectés pour 12 000 identifications. La spécificité de la détection a été de 100% pour tous les flacons. Le système Drugcam® est donc capable de reconnaître tous les flacons, y compris certains flacons d'essais cliniques [57].

Pour l'analyse quantitative effectuée sur tous les modèles de seringues excepté celle de 1ml, seulement 2.1% d'erreurs de lecture de graduation ont été détectées dont plus de 93% concernaient une erreur de lecture de la graduation suivante. Pour les seringues de 1ml, les tests montrent que la déviation d'erreurs est en dehors des limites acceptables (5%) lorsque le volume à contrôler est inférieur à 0,13ml.

En comparant Drugcam® avec le double contrôle visuel humain, le Centre Hospitalier de la Rochelle a observé la supériorité d'une assistance par la technologie. En effet, le taux d'erreur du contrôle visuel a été de 4% tandis que celui de Drugcam de 0,17%. Le logiciel a révélé un volume de 47ml sur une seringue de 50ml alors que le volume réel contenu dans la seringue était de 48ml. La déviation de cette erreur de -1ml, engendre une précision de dose de -2,08% par rapport à la dose théorique. Malgré l'erreur, la dose délivrée reste dans les limites de tolérance acceptable.

Cette méthode d'analyse présente l'avantage d'un contrôle des préparations non destructif et une traçabilité des étapes de préparation.

Celle-ci présente cependant quelques limites en termes de performances et notamment pour le contrôle des molécules à faible contraste sur les graduations telles que les anthracyclines (de couleur rouge), molécules fréquemment utilisées en routine.

L'intégralité des images des flacons doit figurer dans la base de données et présente une limite pour la préparation des essais cliniques pour lesquelles les flacons ne sont pas toujours reconnus. Par ailleurs, si le prélèvement dans la seringue contient de l'air, le volume indiqué et contrôlé par le système n'est pas celui réellement prélevé dans la seringue.

2.2.3. Le contrôle gravimétrique

Dans son utilisation la plus simple, rapide et la moins coûteuse, le contrôle gravimétrique est réalisé sur la préparation finale. C'est une méthode universelle, rapide [58] peu onéreuse et non destructive.

Son fonctionnement est basé sur la connaissance du poids de référence des différents éléments constitutifs de la préparation (tubulure, bouchon, poche vide...). La poche contenant le solvant de

dilution est pesée puis tarée. Après ajout du cytotoxique dans celle-ci, une seconde pesée est réalisée. La libération est alors réalisée par calcul de la différence de poids et la transformation de cette valeur en masse volumique.

Le contrôle gravimétrique automatisé s'est ensuite développé en introduisant une balance directement à l'intérieur des enceintes de préparation permettant de réaliser un contrôle « in process », avant libération.

Composé d'une balance de précision interfacée avec un système informatique, il permet au préparateur de suivre les instructions du processus de fabrication sur un écran qui le guide dans chaque étape. Une pesée est effectuée aux étapes suivantes : reconstitution du flacon, prélèvement du flacon et injection dans le dispositif d'administration. Le contrôle gravimétrique réalise un contrôle de la dose à partir des données de densité des solutions mères et diluants qui sont paramétrées dans le logiciel interfacé à la balance. A chaque étape, une tolérance est appliquée et l'assistant gravimétrique autorise le passage à la suivante, uniquement si cette étape est validée. En cas de non-conformité, l'étape est bloquée. Les erreurs potentielles sont alors interceptées en amont de la finalisation de la poche.

Pour l'analyse qualitative, une étape complémentaire d'identification du principe actif est nécessaire par un code barre ou un ré étiquetage.

L'efficacité de ce dispositif a été comparé au double contrôle visuel par Carrez et *al.* [49].

Le système a détecté toutes les erreurs majeures en cours de fabrication ainsi que des erreurs effectuées durant la phase préalable à la préparation, ce que n'avait pas permis le double contrôle visuel. Ces erreurs détectées pendant la préparation ont l'avantage de pouvoir être corrigées immédiatement évitant ainsi une nouvelle préparation en cas de non-conformité.

A plus grande échelle, une étude rétrospective multicentrique réalisée de 2011 à 2015 a recensé les erreurs de préparations de chimiothérapies détectées par une méthode de contrôle gravimétrique. Ainsi, 7,89% des 759 060 préparations ont présenté un taux de non-conformité supérieur à l'intervalle de tolérance fixé par chaque centre. Le système gravimétrique a permis la détection et la prévention des erreurs de préparations [59].

Les résultats récents du Centre médical MD Anderson au Texas, montrent un taux de non-conformité de 7% sur 15 843 préparations dont 71% ont pu être détectées par le système gravimétrique. L'introduction de cette méthode de contrôle a réduit de 34 % le temps technicien de production et de 37% le temps de contrôle réalisé par le pharmacien [60].

Une étude réalisée à la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) démontre un intérêt évident de la gravimétrie in-process dans l'interception des erreurs en cours de préparation. Cependant, il apparaît nettement que la précision de la méthode diminue au-dessous d'un poids de 1.2g (tolérance variable entre 5 et 50% en se rapprochant de 0.02 g) [49].

Ce même constat est aussi retrouvé dans le travail effectué par l'équipe Américaine qui a exclu de ses données les doses dont la pesée des volumes était inférieure à 2 g en raison de valeurs de tolérance trop variables [60]. Le contrôle des préparations de petit volume semble donc être le point faible de cette méthode.

En France, une étude de 2011 menée par l'Hôpital Cochin à Paris sur les méthodes de contrôle des préparations cytotoxiques montre que sur trente hôpitaux évalués, seulement quatre utilisent cette méthode [61]. C'est notamment le cas du Centre Hospitalier de Mulhouse [62] et de l'institut Curie, lequel a installé dans son unité un module de gravimétrie piloté par le logiciel CHIMIO® associé aux balances CYTOCONTROL® [63].

2.2.4. Le contrôle analytique

Le contrôle analytique repose sur une analyse physico-chimique de la préparation, il permet de vérifier l'identité et la teneur en principe actif. Il peut être pré ou post-libératoire.

Le contrôle par chromatographie :

Il est basé sur la séparation des constituants présents dans un mélange grâce à un processus de migration différentielle. Deux techniques se distinguent : la chromatographie sur couche mince (HPTLC) et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Les applications fonctionnelles de l'HPLC et de l'HPTLC en pharmacies hospitalières sont larges [37,64-67].

Cette technique analytique permet une analyse qualitative et quantitative très performante. L'identification des molécules est réalisée par leurs caractères physico-chimiques (facteur de rétention), tandis que leur dosage est basé sur le calcul des aires des pics obtenus sur le tracé du dosimètre.

Cependant, du fait de la durée de son analyse (délai moyen de 4h), l'HPLC n'a pas permis, pendant longtemps, de contrôler les préparations de chimiothérapie a priori [38]. Pour contourner cette limite majeure, la pharmacie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris a conçu un automate de dosage couplant un carrousel d'injection à un carrousel de colonne plus courte permettant de passer plus rapidement d'une colonne à une autre en fonction de la molécule à

analyser [68]. Havard et al obtiennent ainsi des résultats en 2 à 3 minutes par cette méthode HPLC optimisée. Delmas et al. ont obtenu des résultats en moins de 3,5 minutes en couplant l'HPLC à une méthode UV/Visible [37].

La chromatographie sur couche mince haute performance possède la possibilité d'analyse simultanée d'échantillons (jusqu'à 50 en fonction de la dimension des plaques) [66]. Elle est constituée d'un support plan sur lequel est déposé la phase stationnaire ainsi que l'échantillon. La phase mobile se déplace par capillarité. L'appareillage actuel permet de maîtriser le dépôt de l'échantillon, la migration sur la plaque et la mesure de la concentration. L'identification des composés est définie par le facteur de rétention ou facteur de retardement R_f (retardation factor) correspondant à la migration du soluté par rapport au solvant. La quantification s'effectue grâce à un densitomètre qui mesure la différence d'intensité lumineuse entre l'adsorbant et la tâche obtenue. On obtient ainsi l'enregistrement d'une série de pics dont l'aire correspond à la quantité de substance séparée.

Ses applications dans le contrôle des chimiothérapies sont bien documentées [36,64,69–71]. Le taux de conformité des préparations avoisinent 98% dans trois de ces études [64,69,70] : les résultats montrent le réel intérêt de l'HPTLC comme système de contrôle qualité.

Cette méthode est une méthode efficace permettant d'obtenir des résultats fiables ainsi que la détection d'éventuels mélanges de principes actifs. Cependant, elle est très chronophage, en effet, l'ensemble des étapes du dosage (migration, opération de séchage, révélation, lecture densitométrique, intégration) constitue la principale limite. L'HPTLC est uniquement appliquée en contrôle à posteriori [43,69].

Le contrôle par injection en flux continu (FIA) :

La FIA consiste, dans son principe le plus simple, en l'injection d'un petit volume (100 μ l) d'une solution échantillon (dispersion contrôlée) dans un fluide en mouvement (liquide transporteur). Il se déplace de façon continue vers un détecteur qui enregistre les variations des paramètres physico-chimiques.

La détection du signal par absorbance UV-visible permet alors l'identification selon le temps de rétention et le profil d'absorbance par comparaison à une bibliothèque enregistrée au préalable dans l'automate. La validation s'effectue sur le produit fini, avant sa libération. Cette technique, nécessitant un personnel qualifié, permet l'identification et le dosage d'une majorité des molécules de chimiothérapies injectables. Il s'agit d'une méthode rapide (temps d'analyse d'environ 3 min) effectuée en circuit fermé limitant ainsi toute contamination chimique de

l'opérateur. Le couplage à une méthode de séparation HPLC avec un détecteur à barrette de diodes permet de contrôler une proportion plus importante de molécules mais rend l'ensemble beaucoup plus difficile à mettre en œuvre [72,73].

Le contrôle par spectrométrie :

La spectrométrie est l'étude des variations de grandeurs spectrales qui résultent de l'interaction d'une molécule avec un rayonnement.

Elle repose sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'onde. Elle regroupe différentes méthodes selon le spectre utilisé pour analyser les préparations de cytotoxiques : spectres de l'ultraviolet (UV) (185-400 nm), du rayonnement visible (400-700nm) et de l'infrarouge (IR) (700-1500nm).

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

Le dosage par spectrophotométrie d'absorption repose sur la loi de Beer-Lambert. Lorsqu'une radiation monochromatique traverse un milieu transparent, la décroissance d'intensité est proportionnelle à l'épaisseur du milieu et à l'intensité de la radiation.

Plusieurs systèmes sont actuellement utilisés dans les hôpitaux français :

L'automate Multispec®

En 2007, la société Microdom® développe l'automate Multispec®. Cet automate a permis d'offrir un outil tout en un associant système de prélèvement, d'analyse quantitative et qualitative ainsi qu'une solution logicielle [74-76]. Le principe d'identification et de quantification est basé sur deux spectrophotomètres d'absorption : UV-visible et infrarouge. Sur le plan qualitatif, il permet l'identification du solvant et du principe actif à la fois. L'analyse statistique utilise la méthode de régression linéaire multiple qui repose sur l'étude de la corrélation entre les données théoriques et les données mesurées pour chaque molécule [77,78]. Quantitativement, la concentration de l'échantillon inconnue est obtenue par référence aux gammes de concentrations enregistrées. Le Multispec® présente l'avantage d'être un système permettant une bonne spécificité avec un contrôle per opératoire (analyse en moins de soixante-quinze secondes).

Cependant, il ne permet pas l'identification de molécules n'absorbant pas dans l'UV-IR comme les anticorps monoclonaux, pourtant de plus en plus en développement dans les innovations thérapeutiques contre le cancer. L'équipe de l'Hôpital Henri Mondor à Paris a mis en évidence que l'utilisation d'une nouvelle bibliothèque spectrale avec des bandes de reconnaissance réduites

dans le domaine IR avec un autre mode de calcul de corrélation, est à même de fournir un contrôle rapide et fiable avec une reconnaissance de 100% de leur bibliothèque contenant entre autres sept anticorps monoclonaux. Comme cité dans l'article, « cette discrimination entre anticorps est liée davantage à la formulation des excipients de chaque anticorps qu'à leur structure primaire », montrant les limites de cette méthode de contrôle lors de l'utilisation des biosimilaires sur le marché des traitements contre le cancer [79].

Le Multipsec® n'est aujourd'hui plus commercialisé et a été remplacé par un nouveau système de spectrométrie d'absorption UV et de spectrométrie d'émission Raman, le QCRx®.

L'automate QCRx®

C'est un analyseur couplant un injecteur d'échantillon avec un spectromètre d'absorption UV et un spectromètre d'émission Raman.

La spectrométrie Raman est basée, comme la spectrométrie d'absorption sur la vibration des liaisons entre atomes d'une même molécule correspondant à des transitions permises entre différents niveaux d'énergie vibrationnelle. Cependant la nature des processus d'interaction est différente. Le rayonnement émis par des molécules bombardées contient des photons de même fréquence que ceux du rayonnement incident mais aussi des photons de fréquences différentes : il s'agit de l'effet Raman. Les différences d'intensité dans la lumière diffusée définissent le spectre Raman spécifique à chaque molécule et ceci de façon indépendante de la source excitatrice [80].

Le QCRx® permet un contrôle qualitatif et quantitatif des préparations avec un temps d'analyse de quatre-vingt-dix secondes. Le couplage de l'absorption UV et de l'émission Raman a permis d'augmenter la spécificité et la sélectivité dans l'identification des molécules notamment les anticorps monoclonaux.

Cette méthode permet une validation sur produit fini et est assez rapide pour être réalisée avant libération du produit. Une phase d'apprentissage est nécessaire à l'utilisation de l'appareil. De plus l'analyse requiert le prélèvement d'un volume de 1ml, ne permettant pas ainsi le contrôle des préparations de faible volume, comme celles se présentant sous un conditionnement en seringue. Des perspectives du développement du système pourraient permettre une analyse sans prélèvement, directement à travers le contenant [67,81-83]. En effet depuis 2009, l'hôpital Necker à Paris a mis en place la spectroscopie Raman afin d'analyser directement, de façon rapide et non destructive l'espèce chimique en présence à travers le conditionnement primaire [84]. En 2010, une nouvelle avancée rend possible l'utilisation de cette méthode pour deux anthracyclines structurellement très proches, l'Epirubicine et la Doxorubicine et confirme l'intérêt porté à cette technique [81].

Ces premiers résultats sont prometteurs et permettent d'envisager une méthode de contrôle analytique rapide, non destructrice et sécuritaire pour les opérateurs.

Cependant, la technique n'est pas suffisamment développée actuellement pour une utilisation en routine sur l'ensemble des molécules de chimiothérapie.

L'automate Druglog®

Récemment, une entreprise suédoise a développé un nouveau système de contrôle des préparations de chimiothérapie : Druglog®. Il s'agit d'un spectrophotomètre basé sur la transmittance d'un faisceau UV-visible (225-800nm) à travers des cuvettes de mesure transparentes contenant un volume d'1ml d'échantillon.

Le dispositif est constitué de 2 parties : un bloc de mesure où les prélèvements sont analysés, relié à un ordinateur comprenant un écran tactile ainsi qu'un logiciel connecté au système de mesure.

Le principe de quantification repose sur la loi de Beer-Lambert : lorsque l'absorbance de la solution est proportionnelle à la concentration, une droite de calibration peut être tracée à une longueur d'onde précise. L'identification des échantillons est réalisée par comparaison des spectres UV-visibles aux standards de calibration. Le système établit ainsi un score global de similarité par rapport aux spectres les plus proches.

Le fonctionnement et les performances de l'automate Druglog® seront détaillés davantage dans la deuxième partie.

La mise en place des contrôles analytiques est chronophage et nécessite des moyens techniques et/ou humains importants (technicien ou préparateur dédiés à la réalisation des analyses en routine et présence d'un pharmacien compétent dans le domaine). La principale limite du contrôle analytique est son caractère destructif. En effet, les méthodes de contrôle analytiques nécessitent le prélèvement d'un échantillon dans le conditionnement final (excepté pour la spectroscopie Raman en chambre d'illumination) or, cela n'est pas envisageable pour les petits volumes, ou pour les préparations réalisées dans des dispositifs ne présentant pas de site de prélèvement comme les diffuseurs portables.

De plus, même si le prélèvement est possible, la technique choisie doit ensuite être suffisamment spécifique pour permettre une discrimination de toutes les molécules, notamment pour les anticorps monoclonaux ou les molécules ayant une structure chimique proche.

Pour toutes les techniques analytiques, la quantification du principe actif repose sur la réalisation d'une gamme d'étalonnage. Cela exclut alors les molécules en essais cliniques dont l'identification n'est pas toujours connue et qui peuvent être indisponibles à l'achat.

2.3. Etat des lieux des pratiques

Face aux recommandations et aux différentes méthodes de contrôle disponibles, plusieurs enquêtes ont réalisé un état des lieux des pratiques de contrôle des préparations de chimiothérapies en France [61,85] et en Europe [86] (tableau 4).

Tableau 4 : Etat des lieux des pratiques de contrôle des préparations de chimiothérapies : résultats des enquêtes

	Descout et al 2011[61]	Hergli et al 2013[86]	Rey et al 2013[85]
Nombre de PUI	30	39	18
Réalisant des contrôles	29	39	17
En cours de fabrication	27 (90%)	34 (87%)	17 (94%)
• Visuel	26 (87%)	31 (79%)	17 (94%)
• Gravimétrique	4 (13%)	5 (13%)	0
• Vidéo	2 (7%)	-	0
Sur les préparations terminales	12 (40%)	11 (28%)	2 (11%)
• HPLC	4 (13%)	-	0
• Automate	8 (27%)	-	2 (11%)
Libération par contrôle visuel	-	37 (95%)	14 (83,3%)

Ces résultats montrent la prédominance du contrôle des préparations en cours de fabrication. Les BPP préconisent la réalisation de ces contrôles, dans la mesure du possible par une personne différente de celle réalisant la préparation. Les contrôles doivent être enregistrés pour assurer la traçabilité. La Société française de pharmacie oncologique (SFPO) recommande pour chacune des préparations de chimiothérapie réalisées, au minimum un double contrôle qui doit être tracé et enregistré [87]. La majorité des établissements interrogés réalise un double contrôle visuel en cours de préparation. Les contrôles gravimétriques et par vidéo sont limités à quelques rares unités. Dans l'étude réalisée sur 39 hôpitaux, il est intéressant de relever que dans 54% des établissements interrogés, aucun autre contrôle n'est réalisé pour les préparations de chimiothérapie, mis à part le contrôle libératoire.

Les contrôles sur préparations terminées sont plus rares et principalement réalisés dans les grosses unités [61].

Le contrôle analytique sur automate ou HPLC est réalisé dans 10 à 40% dans des unités disposant souvent d'un laboratoire de contrôle. L'enquête réalisée sur 30 hôpitaux français en 2011 révèle que parmi les 12 établissements réalisant des contrôles physicochimiques post process, huit

utilisent la spectrophotométrie UV/IR Multispec®, et quatre la chromatographie liquide haute performance. L'enquête de 2013 réalisée auprès des hôpitaux de France, Suisse et Belgique confirme l'utilisation majoritaire du Multispec® par 46% des établissements tandis que 27% utilisent la FIA et 18% la technologie Raman.

A l'issue de la préparation, la majorité des unités assurent une libération du produit fini par contrôle visuel.

Ces enquêtes mettent en avant la grande disparité des moyens en ressources humaines ou en équipements. En effet, près d'un tiers des établissements ne possède pas d'équipement de contrôle et la plupart n'effectuent pas de contrôle physicochimique des préparations [86].

Ces résultats sont cependant à pondérer depuis l'émergence des systèmes de vidéo-assistance ces dernières années. Aucune enquête récente n'a été réalisée. Actuellement, la société Eureka recense 19 systèmes vidéo installés en routine en France et 5 en cours d'installation.

2.4. Choix d'une méthode de contrôle

2.4.1. Les différents critères

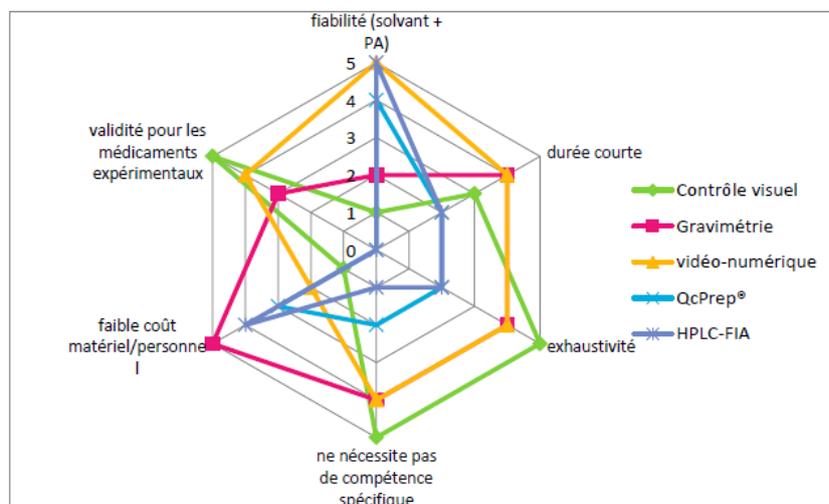
De nombreuses techniques sont actuellement commercialisées pour le contrôle des préparations de chimiothérapie. Comme mis en avant dans l'analyse menée par le Centre Hospitalier Universitaire d'Angers et l'hôpital Georges-Pompidou à Paris, les méthodes de contrôle des chimiothérapies sont basées sur des techniques différentes mais aucune n'est présumée idéale [58].

Une analyse réalisée par le centre hospitalier de Versailles [88] sur trois types de contrôle (analytique avec le QCRx®, gravimétrique et vidéonumérique avec Drugcam®) a permis l'attribution d'une note globale sur 100 points à chaque méthode de contrôle. La note globale est pondérée en fonction de plusieurs critères : coût global de mise en place de la méthode (40 points), part de la production contrôlable par la méthode (30 points), performances de la méthode (20 points), encombrement de l'isolateur ou besoins en locaux supplémentaires (10 points).

Un travail similaire a été réalisé à l'Institut Universitaire de Toulouse [89] présente également une comparaison de différentes méthodes de contrôles par une cotation (de 1 à 5 points) de 6 critères : fiabilité de la méthode, rapidité d'analyse, exhaustivité de la méthode, coûts matériel et humain, validité pour les médicaments expérimentaux (figure 2).

2. Le contrôle des préparations

Figure 2 : Cotation des méthodes de contrôles par l'Institut Universitaire de Toulouse [89]



D'autres études comparent les méthodes de contrôles sans méthodologie de cotation mais par vérification de critères prédéfinis [50,90] (figure 3 et 4).

Figure 3 : Critères de choix d'une méthode de contrôle au CHU de Lille [90]

Contrôles	Contrôle du PA	Contrôle de la dose du PA	Contrôle du solvant de dilution	Contrôle de la concentration finale	Contrôle de l'intégralité de la préparation	Universel	Non destructif	Rapide	Intégration à la dématérialisation	Méthode peu onéreuse	Temps de formation et qualification réduite	Conservation d'échantillons	Absence d'exposition aux échantillons
Contrôle analytique	√	√	√	√	X	X	X	X	X	X	X	√	X
Double contrôle visuel	√	√	√	X	X	√	√	X	X	X	X	X	√
Contrôle gravimétrique	X	√	X	X	X	√	√	√	√	√	√	X	√
Vidéo assistance	√	√	X	X	X	√	√	√	√	X	X	X	√
Contrôle DataMatrix	√	X	X	X	X	√	√	√	√	√	√	X	√
Contrôle visuel libérateur	X	X	√	X	X	√	√	√	X	√	√	X	√

Figure 4 : Comparaison des différentes méthodes de contrôles au Centre Hospitalier de La Rochelle [50]

Méthodes de contrôle Propriétés & Performances	Double contrôle visuel	Gravimétrie	Techniques analytiques	Drugcam®
Sur-exposition humaine au risque cytotoxique				
Médico-légal				
Réglementation				
Coût				
Empreinte écologique				
Qualitatif				
Quantitatif				
Rapidité				
Traçabilité				
Fiabilité				
Intégrité de la préparation				

- Protection du personnel.
- Surexposition humaine au risque chimique
- Incertitude qui ne peut être levée après la fabrication en cas de doute sur la qualité de la préparation
- L'enregistrement de la vidéo de fabrication est le seul témoin de la qualité de la préparation
- Toutes les méthodes répondent aux exigences réglementaires
- Coût élevé et coût faible. Un équivalent temps plein dédié au double contrôle visuel = 35000€/annuel. Dosage de la chimiothérapie : 2.61€ à 5.5€/préparation
- Pas d'impact écologique supplémentaire
- Devenir et risque écologique des molécules anticancéreuses provenant des rejets hospitaliers à l'étude
- Risque lié à l'intervention humaine
- La pesée se rapporte à une densité sans déterminer la molécule
- Performance acceptable
- Contrôle rapide
- Augmentation du temps de mise à disposition des chimiothérapies (entre 5 et 7 mn)
- La rapidité de l'œil numérique versus l'œil humain est en cours d'évaluation
- Dans le double contrôle visuel comme dans la gravimétrie, l'intervention humaine occupe une place prépondérante dans la qualité de la traçabilité
- La méthode permet de conserver une trace indépendante de toute intervention humaine
- Robustesse de la méthode analytique hétérogène
- La méthode a démontré sa performance et reste en cours de qualification
- Chimiothérapie préparée intégrée. Aucun prélèvement n'y est effectué
- Chimiothérapie préparée n'est pas intégrée. Un prélèvement de 1.2ml est nécessaire puis détruit

Lors de la mise en place d'une méthode de contrôle, les hôpitaux se réfèrent donc à différents critères de choix afin de conclure à la faisabilité de la mise en place de la meilleure méthode pour leur structure. Les performances, la fiabilité de méthode et l'investissement financier sont les principaux critères de choix retrouvés.

2.4.2. Coût économique

Le coût économique représente évidemment un critère de choix lors de l'installation d'une méthode de contrôle dans une unité de reconstitution de cytotoxiques.

En effet, l'application d'une méthode de contrôle au sein d'une unité nécessite un investissement: l'achat, les ressources humaines pour le développement et l'utilisation en routine, le matériel pour le dosage et la maintenance. Seul le contrôle visuel fait exception, ne nécessitant pas de matériel. Plusieurs études ont détaillé les coûts relatifs à chaque méthode [36,37,50,64,81,89,91], cependant, aucune donnée n'a été retrouvée concernant les coûts de maintenance annuelle des automates de contrôle.

Ces données manquantes ont pu être récupérées après contact auprès des établissements utilisateurs ou par l'intermédiaire des devis des fabricants. Le tableau 5 présente une synthèse des coûts relatifs à la méthode de contrôle utilisée.

Les méthodes analytiques et vidéo sont des méthodes onéreuses par leur coût d'acquisition et leur maintenance. Le système de « pay per use » développé pour l'automate Druglog® est un concept de paiement à la préparation intéressant qui permet de s'affranchir du coût d'acquisition de l'automate.

Cependant, les besoins humains nécessaires pour le développement et l'utilisation des méthodes de contrôle analytiques ne sont pas négligeables. Le coût en personnel doit être pris en compte et évalué en fonction du temps nécessaire au fonctionnement en routine et du temps nécessaire lors de la mise en place.

Tableau 5 : Coût des différentes méthodes de contrôle

	Besoin en personnel	Achat du matériel	Maintenance	Consommables
Contrôle visuel	Au moins un équivalent temps plein préparateur : environ 45 000€ TTC chargé	-	-	-
Gravimétrie	Temps informaticien si interface nécessaire	Balance, scanner : Environ 5000€ Balance + interface +achat des licences logiciel : 20 000€/poste	Maintenance des balances : environ 1000€/an Maintenance du logiciel : environ 500€/an	-
Méthode analytique HPLC	Temps technicien pour le fonctionnement en routine et la maintenance + temps pharmacien pour la validation en routine	Achat initial de la machine : 40 à 50 000€	Environ 10% du prix d'achat soit 4000 à 5000€/an	Consommables à changer à chaque analyse : 1 à 5 €/analyse
QCRx®	Temps préparateur ou technicien pour la validation en routine + temps pharmacien lors de la mise en place	Acquisition de l'automate : environ 90 000€	Environ 6000€ par automate	Consommables à changer à chaque analyse : 2€/analyse
Drugcam®	Temps pharmacien et informaticien lors de la mise en place	Achat de la caméra, écran, licence, formation : environ 35 000€/poste Coût d'interface : 7200€ + 1150€/an suivi assistance	Support téléphonique+ mise à jour logiciel + maintenance : environ 7500 €/an	-
Druglog®	Temps préparateur pour l'analyse en routine + temps pharmacien lors de la mise en place	Achat de l'automate : 49 500€ ou système de « pay per use » : 0,78€ à 0,98€/analyse	5000€/an	Consommables à changer à chaque analyse : 0,78€ à 0,98€/analyse → compris dans le système « pay per use »

3. L'unité centralisée de reconstitution de l'Hôpital privé du Confluent

3.1. Organisation, locaux, équipements

Localisée au cœur de l'Hôpital de Jour (HDJ) d'Oncologie de l'Hôpital Privé du Confluent à Nantes, l'unité centralisée de reconstitution (UCR) concentre son activité essentiellement aux spécialités d'Oncologie et d'Hématologie de l'établissement. Le service d'HDJ comporte 30 lits et places et une antenne de 12 lits et places sur le site de la Clinique Jules Verne.

L'unité fonctionne de 8h à 18h du Lundi au Vendredi. L'effectif est composé d'un pharmacien, d'un interne en pharmacie, de deux équivalents temps plein (ETP) préparateur en pharmacie et de 1,4 ETP infirmier(ère).

L'unité se compose (figure 5):

- d'une zone de préparation en atmosphère contrôlée (classe B) contenant un isolateur à deux postes (où sont réalisées la fabrication de doses standardisées) et d'une hotte à flux laminaire vertical
- d'un sas d'habillage en surpression
- d'une zone de réception, décontamination et de stockage pour les médicaments et le matériel de préparation
- d'un bureau avec deux postes de coordination dédiés à l'analyse pharmaceutique des prescriptions et au lancement des chimiothérapies en production

3.2. Activité de production

L'UCR de l'Hôpital privé du Confluent a vu son activité de préparation de chimiothérapies injectables augmenter de 18,6% entre 2012 et 2017 (figure 6).

En 2017, 33 212 préparations de chimiothérapies injectables ont été réalisées. Une projection de l'activité pour l'année 2018 est établie à 36 000 préparations.

En moyenne 130 préparations par jour sont réalisées. Depuis 2014 le concept du dose banding a été déployé dans l'unité afin d'optimiser le flux de production et minimiser le temps d'attente des patients. Ainsi 67% de la production est réalisée à l'avance par des doses standardisées préparées par campagne de production par molécule. La dose délivrée ne diffère pas de plus ou moins 5% de la dose prescrite, calculée en fonction de la surface corporelle du patient. Pour les autres préparations, la production pour les services de l'HDJ et d'Hospitalisation est réalisée extemporanément.

Figure 5 : L'unité centralisée de reconstitution des chimiothérapies à l'HPCN

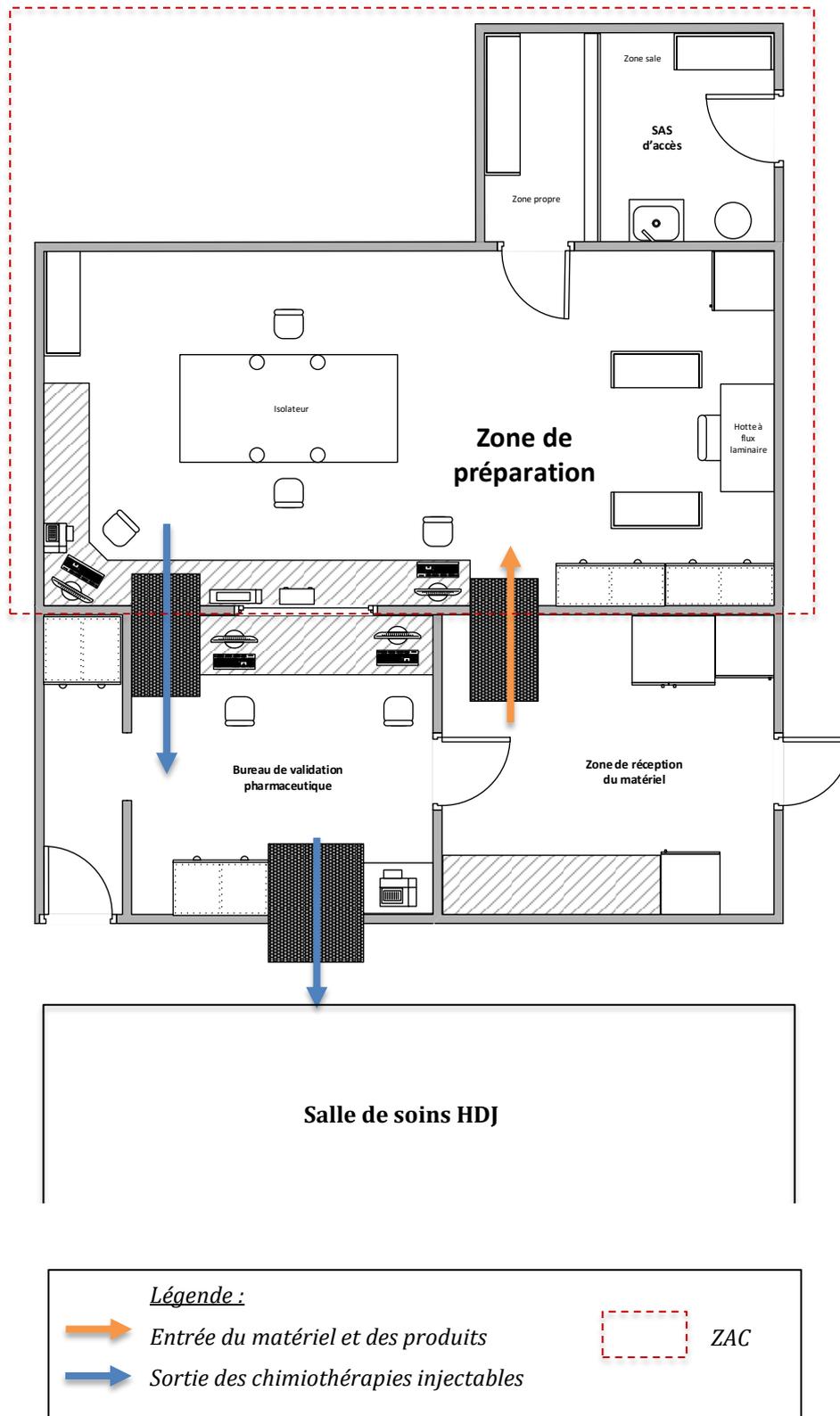
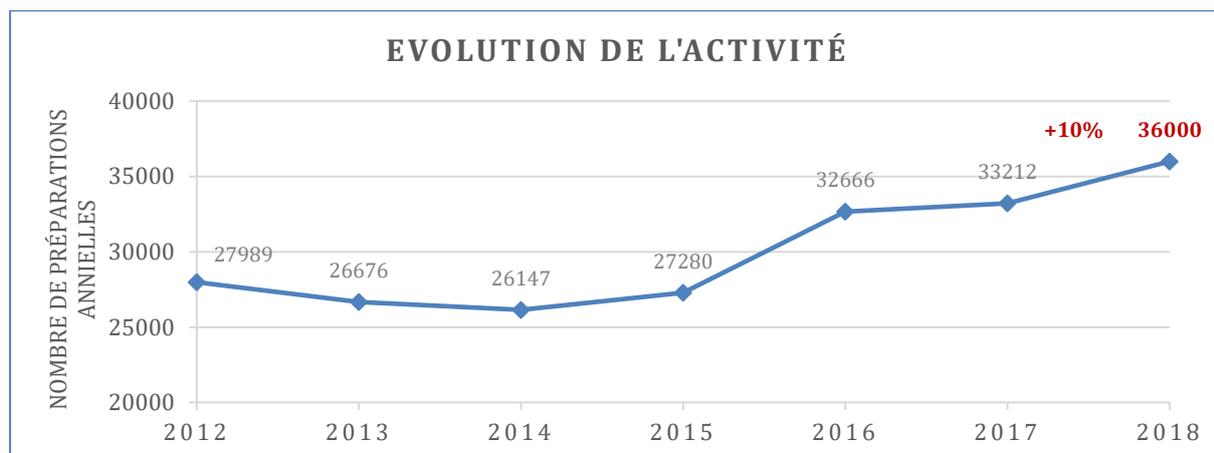


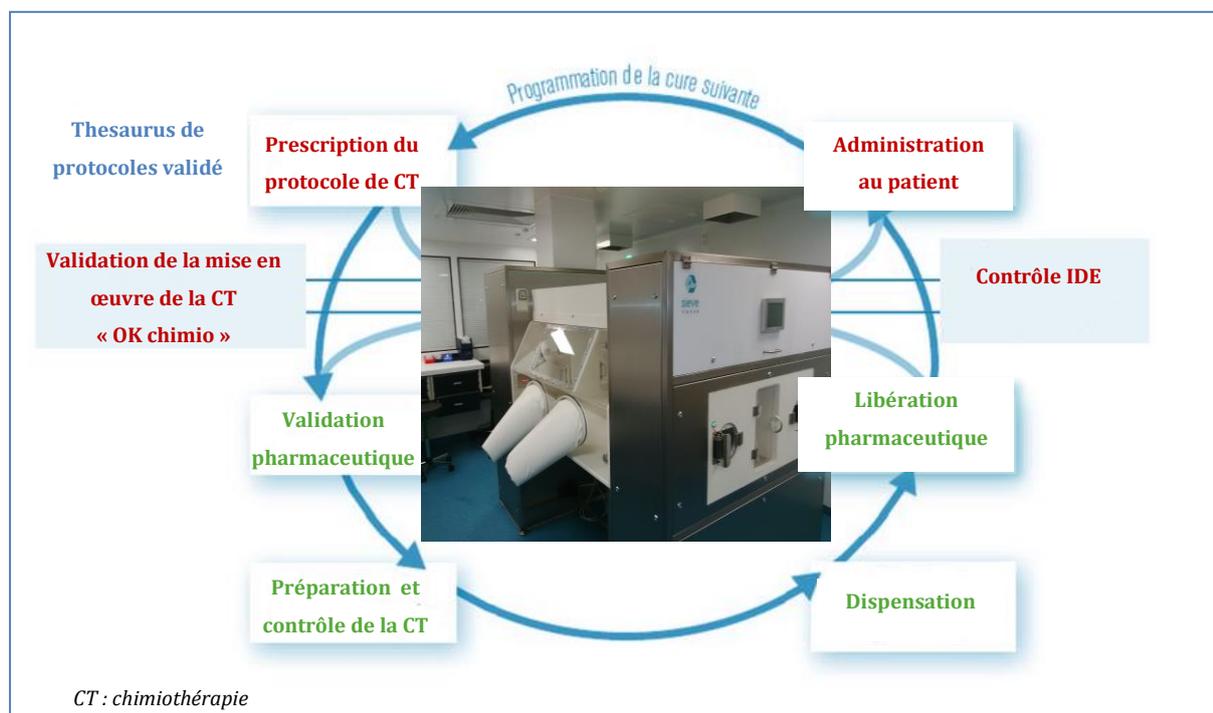
Figure 6 : Evolution de l'activité de préparation de chimiothérapie depuis 2012



3.3. Préparation et contrôles des chimiothérapies injectables

Le circuit des chimiothérapies injectables préparées à l'HPCN est présenté dans la figure 7.

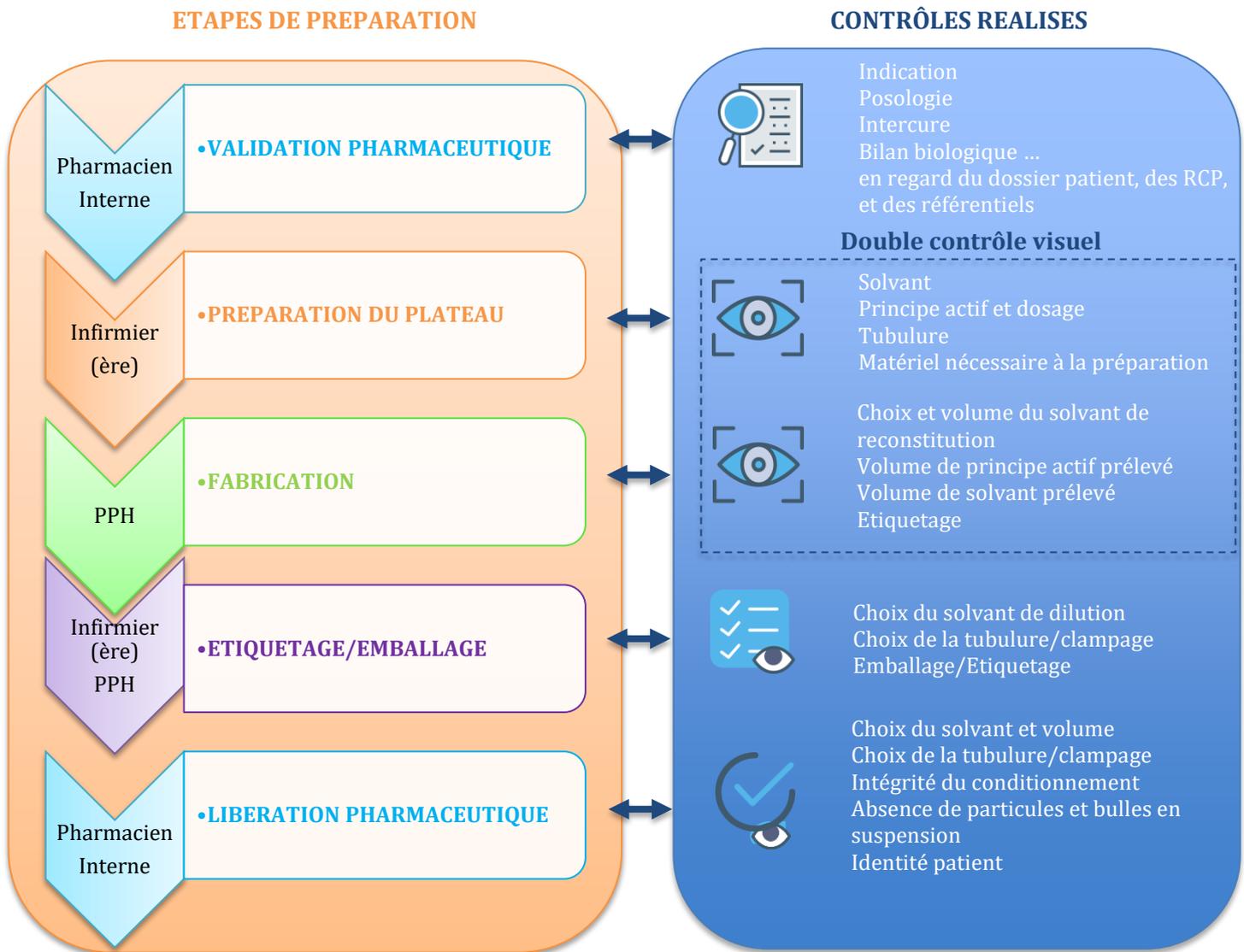
Figure 7: Circuit des chimiothérapies injectables préparées à l'HPCN



Les étapes de prescription et de validation sont informatisées par le logiciel CHIMIO®. Après validation pharmaceutique des chimiothérapies, les préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) procèdent à l'édition d'une fiche de fabrication qui contient toutes les données nécessaires à la reconstitution, la préparation, le conditionnement, la conservation et l'étiquetage de la

chimiothérapie injectable. La préparation est alors réalisée en conformité avec les BPP. Les étapes de préparation et de contrôles sont présentées figure 8.

Figure 8 : Etapes de préparation et de contrôles réalisées à l'HPCN



La **préparation du plateau** est réalisée par une infirmière diplômée d'état (IDE) conformément à la fiche de fabrication. Le plateau comprend les flacons de chimiothérapie, la poche de solvant, le perfuseur adapté, les instructions de fabrication ainsi que l'étiquette patient.

La **fabrication** est réalisée par un PPH après vérification de la conformité entre la fiche de fabrication, le contenu du plateau et l'étiquette patient. L'ensemble des étapes de préparation est

vérifié par double contrôle visuel. Lors de l'**étiquetage/emballage** de la préparation par l'infirmier(ère) ou le PPH, un contrôle visuel est réalisé une nouvelle fois.

La **libération** pharmaceutique permet de valider la conformité de la préparation avant administration :

- Choix du solvant
- Absence de trouble, d'opalescence, de précipité, de matière en suspension ou d'une coloration anormale
- Etanchéité du dispositif poche-tubulure : connexion tubulure-poche, clampage
- Intégrité du conditionnement
- Purge de la tubulure ou poches spécifiques : absence d'air
- Présence d'un filtre si nécessaire
- Présence de protection opaque pour les produits photosensibles
- Compatibilité du dispositif utilisé avec le mode d'administration au patient : gravité, seringue électrique, pompe à perfusion
- Compatibilité du dispositif utilisé avec la spécialité préparée
- Etiquetage

Les préparations de chimiothérapies injectables prêtes pour l'administration sont mises à disposition des IDE dans un sas situé en face de la salle de soins.

Les IDE réalisent les dernières vérifications avant l'administration : conformité de la chimiothérapie injectable au regard de la prescription et identitovigilance.

L'ensemble des contrôles mis en place pour la préparation des chimiothérapies injectables à l'HPCN repose sur un double contrôle visuel. Les limites de cette méthode, énoncées précédemment, ainsi que les risques inhérents à l'étape de préparation des chimiothérapies amènent à repenser les pratiques de contrôle. De plus, l'activité croissante de production qui dans un souci d'efficience se fait à effectif constant, rend le double contrôle visuel de plus en plus difficile à assurer dans de bonnes conditions.

Afin de garantir la qualité et la sécurité des préparations, différents systèmes de sécurisation du processus de fabrication sont régulièrement conçus pour être implantés dans les unités de production. Un nouveau système de contrôle analytique des préparations médicamenteuses a été développé récemment par une société Suédoise (Pharmacolog®) : le spectrophotomètre Druglog®.

C'est dans ce contexte que l'HPCN s'est vu proposer un partenariat avec Pharmacolog® afin d'évaluer les performances analytiques de ce nouveau système.

DEUXIEME PARTIE :

MISE EN PLACE DU CONTRÔLE
ANALYTIQUE PAR LE
SPECTROPHOTOMETRE DRUGLOG®

1. L'automate de contrôle Druglog®

1.1. Caractéristiques

L'automate Druglog® (figure 9) est un spectrophotomètre UV-visible conçu par une société Suédoise, Pharmacolog®. Commercialisé depuis 2015, il est destiné aux contrôles des préparations médicamenteuses comme les insulines, les morphiniques, les antibiotiques ou encore les cytotoxiques.

Il se compose de deux parties :

- Un bloc de mesure comprenant le spectrophotomètre Ultraviolet (UV) - visible (220 à 800nm) où les prélèvements peuvent être analysés dans des cuvettes transparentes en plastique
- Un écran tactile et un logiciel connectés au réseau local et à Internet via le réseau Wi-Fi permettant ainsi un accès et un support à distance

Figure 9 : L'automate Druglog® et sa cuvette de mesure



Les cuvettes servant à l'analyse sont des cuvettes à usage unique, munies d'un capuchon. Elles possèdent une contenance comprise entre 70 et 850µL. Le plastique utilisé est un mélange de polymères d'oléfines cycliques et linéaires (COC = *Cyclic Olefin Copolymers*), transparent et amorphe.

1. L'automate de contrôle Druglog®

Le logiciel se compose de 4 modules différents (figure 10) :

- deux modules de mesure : "Identify" fournit l'identité de la molécule ainsi que son dosage en mg/ml et le mode "Qualify" affiche les résultats d'analyse sous la forme d'un message de conformité par rapport aux données choisies. Les résultats de l'analyse sont fournis en quelques secondes sur l'écran.
- un module de gestion des calibrations : " Administrate " permet de créer les catalogues de solvant et la bibliothèque de données spectrales.
- un module "Calibrate" pour aider à la calibration de l'automate. Ce module est en cours de finalisation par le constructeur.

Figure 10 : Les différents modules du logiciel Druglog®



Le principe de fonctionnement repose sur la spectroscopie UV-visible.

1.2. Rappels sur la spectroscopie

1.2.1. Principes généraux

La spectroscopie est un principe analytique basé sur l'interaction entre un rayonnement électromagnétique incident et la matière [92].

Un rayonnement électromagnétique présente simultanément des propriétés d'onde et de particule (dualité onde-corpuscule):

- l'onde électromagnétique correspond à la propagation du rayonnement caractérisé par une longueur λ d'onde et une fréquence ν .
- l'interaction entre le rayonnement électromagnétique et la matière se fait par l'intermédiaire d'un photon d'énergie E :

$$E = h \times \nu = h \cdot c / \lambda$$

Avec :

λ : longueur d'onde en mètre

c : vitesse de la lumière en $m \cdot s^{-1}$ ($3 \cdot 10^8 m \cdot s^{-1}$)

ν : fréquence en hertz

h : constante de Planck ($6,6 \cdot 10^{-34} J \cdot s$)

E : énergie du photon en Joules

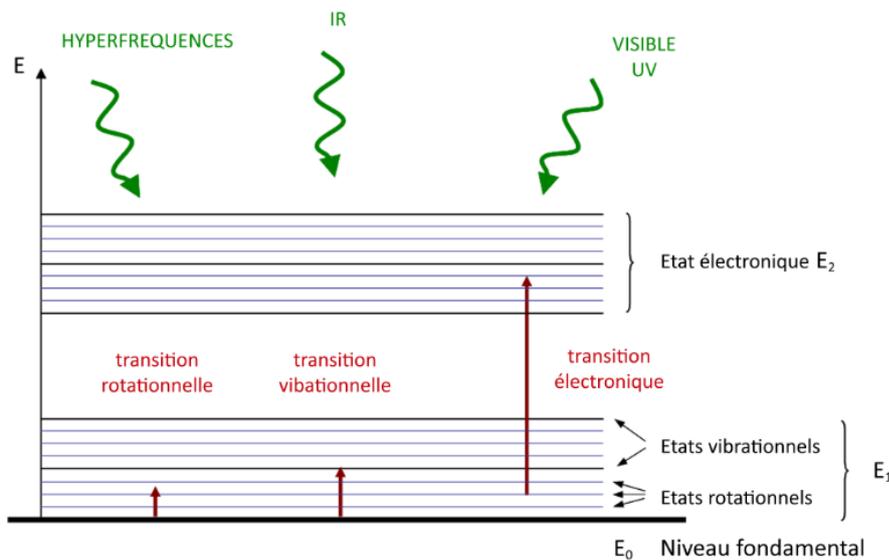
L'énergie d'une molécule peut être décomposée en la somme de son énergie cinétique de translation, non quantifiée, et de son énergie propre qui comprend trois composantes quantifiées : rotationnelle, vibrationnelle (atomes) et électronique :

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{rotation}} + E_{\text{vibration}} + E_{\text{électronique}}$$

Le mouvement des atomes est caractérisé par l'énergie de rotation qui est associée aux mouvements de rotation de la molécule ainsi que par l'énergie de vibration correspondant aux mouvements des atomes autour de leur position d'équilibre.

L'énergie électronique correspond à la quantité d'énergie nécessaire à une molécule pour faire passer ses électrons d'un état fondamental à un état excité. Pour un niveau électronique, il existe plusieurs niveaux de vibration et pour un niveau de vibration, il existe plusieurs niveaux de rotation (figure 11).

Figure 11 : Les différentes transitions électroniques selon la longueur d'onde du rayonnement absorbé [93]

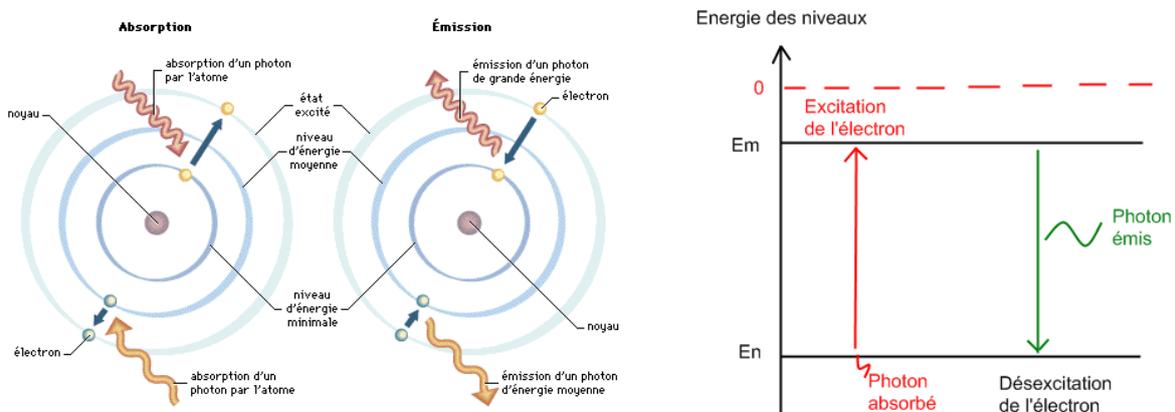


Lorsqu'une radiation électromagnétique traverse une substance, cette radiation peut être absorbée ou transmise (figure 12) en fonction de la fréquence de la radiation et de la structure des molécules rencontrées. Ce sont ces phénomènes qui sont analysés et mesurés en spectroscopie.

L'absorption d'une radiation de fréquence ν fait passer la molécule d'un état d'énergie E à un état d'énergie supérieur $E+\Delta E$, avec $\Delta E= h\nu$. Selon la valeur de la fréquence ν de la radiation absorbée, divers types de transitions peuvent être observés (figure 11) :

- des transitions électroniques qui correspondent à l'absorption de radiations dans le domaine UV-visible
- des transitions vibrationnelles induites par l'absorption de radiations infrarouge dans la région 2,5 à 25 μm
- des transitions rotationnelles pures. Elles mettent en jeu des énergies très faibles et sont associées à des radiations dans le domaine des micro-ondes ou de l'IR lointain

Figure 12 : Phénomènes mesurés en spectroscopie [94]

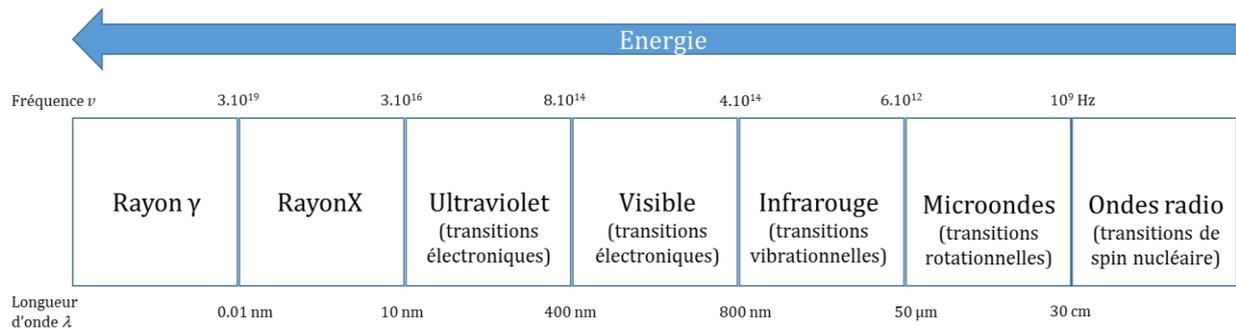


1.2.2. La spectroscopie UV-visible

Le rayonnement électromagnétique couvre une très large plage de longueurs d'ondes (figure 13). Le domaine de l'UV-visible (200-800nm) représente une petite partie du spectre électromagnétique.

1. L'automate de contrôle Druglog®

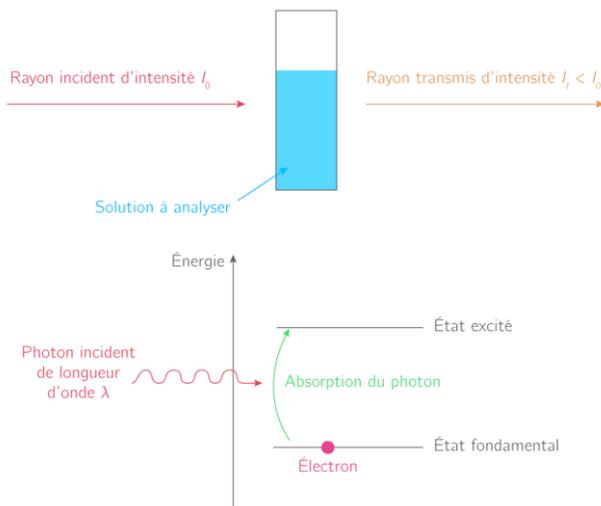
Figure 13 : Spectre électromagnétique de la lumière et domaine UV-visible



La spectroscopie UV-visible utilise le principe de l'absorption de la lumière UV-visible par les molécules analysées. La densité de photons ou densité optique d'un rayon incident est mesurée après son passage au travers de la solution analysée.

L'énergie E apportée par la source lumineuse incidente, à savoir le photon, permet à un électron, dans un état d'énergie fondamental de s'élever à un niveau énergétique supérieur ou à un état excité (figure 14).

Figure 14 : Principe de la spectroscopie UV-visible [95]



Cette énergie est ensuite réémise sous forme de chaleur à une plus grande longueur d'onde. L'absorption d'énergie entraîne une diminution de l'intensité du rayonnement incident I_0 où $I < I_0$.

La diminution de l'intensité lumineuse, ou absorbance, est régie par la loi de Beer-Lambert :

$$A = l \times c \times \varepsilon = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = -\log T$$

Avec :

A : absorbance

l : longueur de la cuve ou trajet lumineux (en cm)

c : concentration du composé analysé (mol.L-1)

ε : coefficient d'extinction (L.mol-1.cm-1)

T : Transmittance en %

I₀ : intensité de la lumière incidente

I : intensité de la lumière transmise

La loi de Beer Lambert se prête à l'analyse quantitative dans la mesure où le signal mesuré A (absorbance) est proportionnel à la concentration en soluté absorbant de la solution. Cependant cette relation de proportionnalité n'est vraie que dans certaines conditions:

- lumière monochromatique
- solution diluée et de faible concentration $C \approx 10^{-2}$ mol/L
- absence d'interactions chimiques sous l'effet du rayonnement incident
- absence d'interaction avec le solvant
- absence de fluorescence du composé à analyser

En pratique, la méthode la plus simple pour déterminer une concentration à partir d'une absorbance mesurée est de tracer une droite d'étalonnage. Elle consiste à préparer une série de dilutions d'une solution étalon "mère", à mesurer l'absorbance de chacune de ces solutions étalons "filles", puis à tracer la courbe d'étalonnage $A = f(c)$. La linéarité de la droite tracée et validée permet d'établir un rapport entre la concentration et l'absorbance. La concentration inconnue peut alors être déterminée à partir de son absorbance mesurée.

L'analyse quantitative n'est pas le domaine applicatif de prédilection de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire. En effet, l'énergie apportée par les rayonnements incidents appartenant au domaine de l'UV-visible est importante et source de nombreuses transitions énergétiques. Aux phénomènes de transition, vibration, rotation qui peuvent s'observer, s'ajoutent des interactions entre groupements fonctionnels, molécules et leurs solvants qui peuvent modifier les maxima d'absorption ou même permettre à un composé n'absorbant pas dans l'UV-visible, d'absorber. Par conséquent, les spectres obtenus présentent peu de bandes, très larges et qui ne sont pas caractéristiques voire spécifiques.

Ces effets représentent une des limites de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire.

Cependant, les molécules analysées dans le cadre des préparations de cytotoxiques possèdent des groupements dits chromophores et sont généralement de structures assez différentes.

Les groupements chromophores ont un rôle important dans l'absorption dans le domaine du visible. Ces fonctions organiques, comme les amines, nitrates ou nitrites et tous les groupements comportant une ou plusieurs doubles liaisons conjuguées, sont responsables d'absorption spécifique lorsqu'elles sont isolées (c'est-à-dire séparées d'au moins deux liaisons simples). Lorsqu'elles sont rapprochées elles peuvent interagir entre elles, on parle alors d'effets conjugués des chromophores. Ces interactions décalent l'absorption vers de plus hautes longueurs d'ondes (effet bathochrome) et augmentent l'intensité de l'absorption (effet hyperchrome).

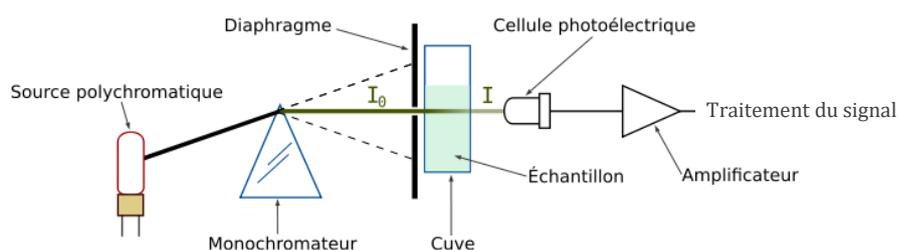
En comparant un spectre d'une molécule inconnue avec une banque de spectres préalablement enregistrés, il est alors possible d'identifier une molécule. C'est sur ce principe que repose l'analyse qualitative de l'automate de contrôle Druglog®.

1.3. Principe de fonctionnement de l'automate

Comme pour toute technologie de spectrophotométrie UV, le fonctionnement repose sur un faisceau UV-visible qui traverse la cuvette de mesure et le liquide à analyser. Le signal sortant est ensuite capté par un détecteur (figure 15).

Une calibration de l'automate doit être préalablement réalisée pour permettre l'identification et la quantification des échantillons analysés.

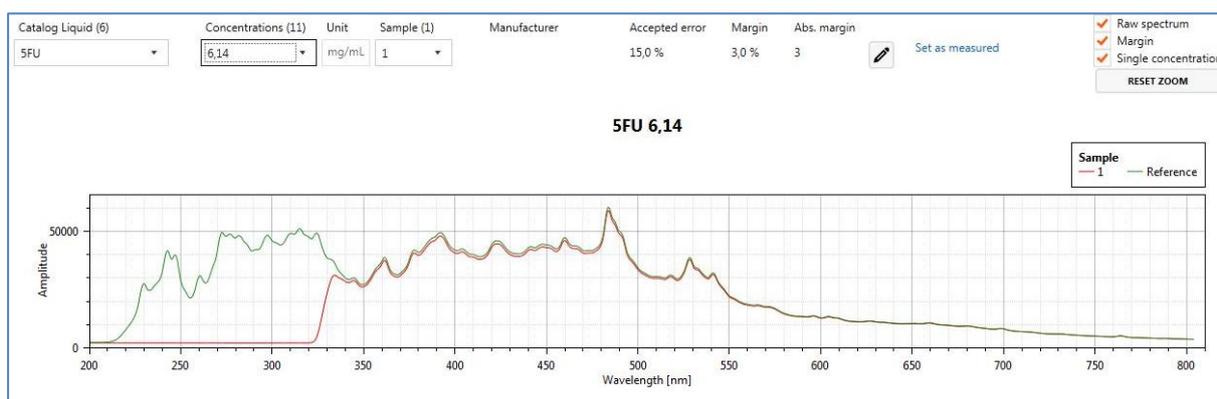
Figure 15 : Appareillage d'un spectrophotomètre UV-visible [96]



La réalisation d'un « blanc » avec le solvant de référence est nécessaire et permet de s'affranchir de l'absorbance de celui-ci (Chlorure de sodium NaCl en vert sur la figure 16). Le signal primaire issu de la mesure de l'échantillon correspond à l'intensité lumineuse résiduelle I après le passage du faisceau à travers la cuvette en fonction de la longueur d'onde d'analyse.

1. L'automate de contrôle Druglog®

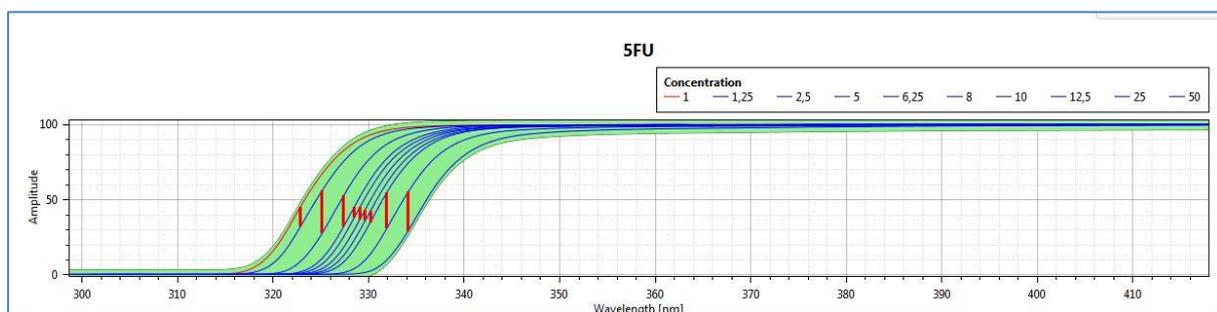
Figure 16 : Réponse primaire de l'automate : exemple du 5-fluorouracile 5FU (rouge)



La réponse primaire de l'échantillon est ensuite réinterprétée directement par l'algorithme du logiciel et permet d'obtenir le « spectre spécifique » de la solution analysée. Ainsi, pour une solution X à une concentration fixe, correspond un tracé (figure 17).

A chaque concentration enregistrée dans la banque de données du logiciel lors de la calibration, correspond donc un tracé spécifique. Le tracé spécifique de l'échantillon est alors confronté aux tracés préalablement enregistrés dans une base de données lors de la phase de calibration et sert à l'identification et au dosage de l'échantillon analysé.

Figure 17 : Tracé spécifique du 5FU à différentes concentrations



1.3.1. Identification de l'échantillon

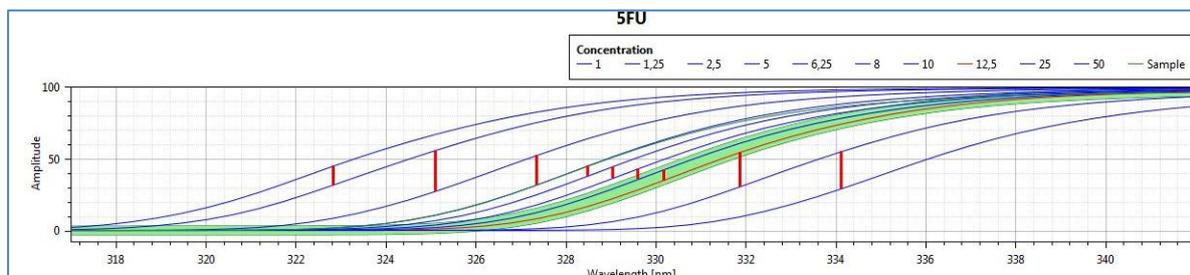
Les spectres UV-visibles entre 225nm et 800nm des échantillons sont comparés à ceux des standards de calibration pour l'identification.

Le paramétrage de l'automate permet de renseigner un pourcentage minimal de similitude nécessaire pour tout rendu de résultat (marge de 6% programmée par défaut par le concepteur de l'automate). Cette marge peut être modifiée et ajustée selon les molécules.

1. L'automate de contrôle Druglog®

L'algorithme d'identification utilisé n'est pas connu, mais son principe repose sur la création d'un « tunnel » (zone verte sur la figure 18) entre deux concentrations consécutives \pm la marge spécifiée. L'identification a lieu lorsque la mesure est comprise dans ce tunnel d'identification.

Figure 18 : Identification des échantillons : exemple du 5FU



1.3.2. Quantification de l'échantillon

La quantification des échantillons par l'automate s'effectue à une longueur d'onde donnée qui varie selon la molécule mais également selon la concentration.

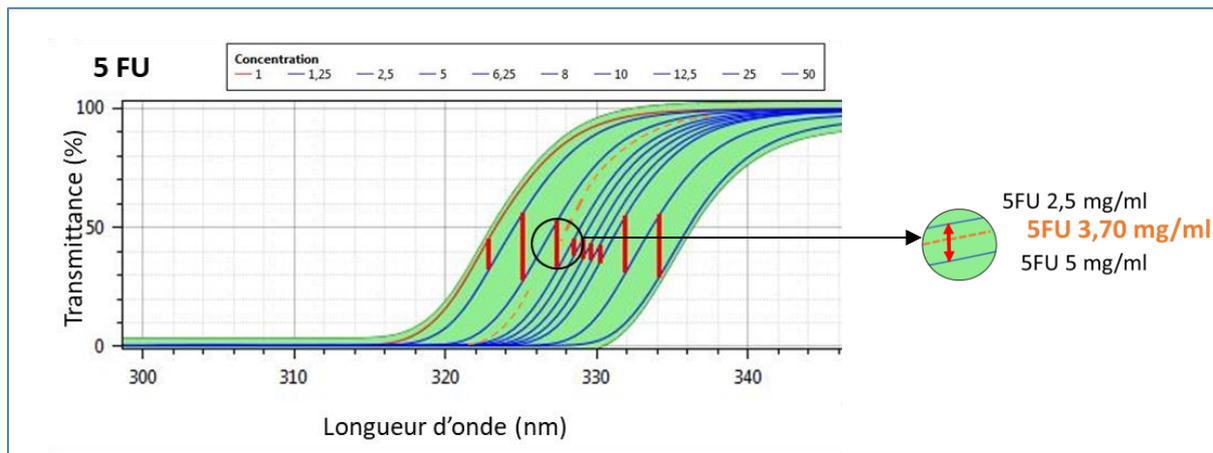
Le logiciel sélectionne automatiquement celle considérée comme la plus adéquate au calcul de la concentration. Pour cela, il détermine la différence d'amplitude entre les deux tracés d'étalonnage encadrant la concentration de l'échantillon. Cette différence est rapportée à l'amplitude maximale. Le rapport le plus élevé sera considéré comme étant le plus adapté à l'extrapolation linéaire servant au calcul de la concentration de l'échantillon.

L'équation de la droite est calculée entre les deux tracés des concentrations encadrant le tracé de l'échantillon. La concentration de l'échantillon est déterminée à partir d'une simple extrapolation linéaire. Chaque échantillon est donc quantifié en fonction d'uniquement deux points de calibration (figure 19).

Sur la figure 19, les longueurs d'onde utilisées pour le dosage du 5FU sont représentées par des traits rouges verticaux.

1. L'automate de contrôle Druglog®

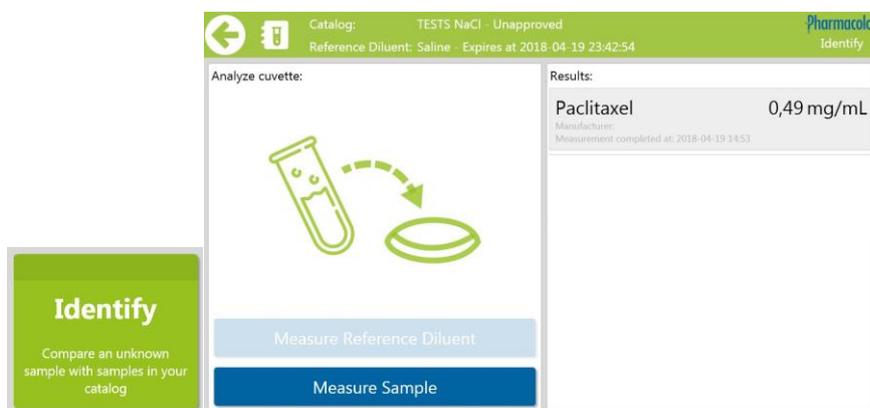
Figure 19 : Extrapolation de la concentration de l'échantillon (en orange) par rapport aux tracés de calibration



1.3.3. Expression des résultats

Après calibration, l'automate peut être utilisé selon deux modes de fonctionnement. Le mode "Identify" compare l'échantillon inconnu à ceux préalablement enregistrés dans le catalogue. Il fournit l'identité de la molécule ainsi que son dosage en mg/ml (figure 20).

Figure 20 : Visualisation d'un résultat par le mode "Identify"



Le mode "Qualify" nécessite de présélectionner une molécule dans le catalogue et une concentration cible. Les résultats d'analyse sont rendus sous la forme d'un message de conformité par rapport aux données choisies.

Si l'identification ainsi que la quantification sont conformes aux limites d'acceptation enregistrées dans l'automate, un ✓ vert s'affiche. Si l'identification est correcte mais que la concentration mesurée sort des limites fixées préalablement (10% dans ce cas), un logo « warning » jaune

1. L'automate de contrôle Druglog®

s'affiche avec une indication de la concentration mesurée. Enfin lorsque l'identification est incorrecte, une croix rouge accompagnée du message « Unknown » s'affiche (Figure 21).

Figure 21 : Visualisation des résultats par le mode "Qualify"



2. Calibration de l'automate

2.1. Choix de la méthode de validation analytique

La validation d'une procédure d'analyse permet de démontrer que celle-ci correspond effectivement à l'utilisation pour laquelle elle est prévue.

Elle consiste à évaluer les performances du processus analytique : spécificité, linéarité, fidélité (répétabilité, reproductibilité), robustesse, précision du dosage, exactitude, limite de détection et de quantification s'il y a lieu, à les quantifier en suivant un protocole opératoire standardisé puis à les juger, conformément à des critères définis.

Chaque procédure d'analyse nécessite donc la validation de critères particuliers.

Des directives relatives à la validation des méthodes analytiques sont publiées dans les guidelines de l'International Conference on Harmonization (ICH), notamment le guideline ICH Q2 (R1) paru en 2005 : « Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology » [97]. Son but est de transmettre des recommandations sur la manière d'appréhender les différentes caractéristiques de validation pour chaque méthode analytique.

Il existe également des publications comme les guides de validation analytique de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) [98]. Ces guides ont été élaborés pour aider les industriels à valider leurs procédures analytiques en appliquant les recommandations réglementaires, dans l'objectif de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Le guide de la SFSTP est un document complet pour créer un plan de validation de méthode, cependant, les tests statistiques sont tout aussi complexes que leur interprétation.

D'autres techniques de validation analytiques (tableau 6) sont répertoriées et ont été comparées dans la thèse de Siavelis.A en 2014 au CHU d'Angers [99] :

Tableau 6 : les différentes techniques de validation analytique

Organismes	ICH		IUPAC			EURACHEM	SFSTP	COFRAC	GERPAC		
Publications	I.C.H. (1997)	F.D.A. (2001)	Horwitz (1988)	Dennis Pocklington (1990)	Fajgelj et Ambrus (1999)	Wood et al. (2002)	Ellison et Williams (2012)	Algranti et al. (1992)	Hubert et al. (2003, 2006a, b)	C.O.F.R.A.C. (2013)	G.E.R.P.A.C. (2013)

2. Calibration de l'automate

Ces méthodes de dosage sont validées selon des critères analytiques et statistiques qui peuvent varier. Cependant, aucune méthode préférentielle n'a réellement été définie et justifiée pour la validation des méthodes analytiques.

Il existe de nombreuses références publiées au sujet de la validation des techniques de dosage et donc autant de protocoles de validation [97,100].

Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi de réaliser la validation analytique selon les recommandations de l'ICH. En effet, cette méthode de validation pour le contrôle analytique des chimiothérapies est celle majoritairement retrouvée dans la littérature [58,59,101-104].

Ce document présente une liste de critères de performance devant permettre la validation d'une méthode de dosage, leurs définitions, et un mode de calcul de ces critères basé sur un nombre minimal de séries d'essais et de concentrations. Cependant, il ne décrit pas la façon de valider tous ces critères. A partir du moment où ces critères sont calculés, la méthode est validée. Le choix des critères de validation s'est porté sur l'étude de la spécificité, linéarité, l'exactitude, la justesse et la précision de la méthode (tableau 7).

Tableau 7 : Tableau ICH Q2 (R1)

Type d'analyse	Identification	Analyse des impuretés	Dosage - dissolution (mesure seulement) - teneur/activité
Caractéristiques		Teneur limite	
Exactitude	-	+ -	+
Précision			
Répétabilité	-	+ -	+
Précision interméd.	-	+ (1) -	+ (1)
Spécificité (2)	+	+ +	+
Limite de détection	-	- (3) +	-
Limite de dosage	-	+ -	-
Linéarité	-	+ -	+
Écart d'utilisation	-	+ -	+

- caractéristique qui n'est normalement pas évaluée

+ caractéristique normalement évaluée

1) Si la reproductibilité (voir le glossaire) est évaluée, il n'est pas nécessaire de déterminer la précision intermédiaire.

2) Si la méthode est insuffisamment spécifique, cette déficience peut être compensée par la spécificité d'une ou de plusieurs autres épreuves complémentaires auxquelles l'échantillon est soumis.

3) Parfois nécessaire.

La **spécificité** est la propriété qui fait qu'une méthode d'analyse rend compte sans ambiguïté de la substance analysée en présence d'autres composantes normalement présentes. Ces dernières peuvent inclure des impuretés, des produits de dégradation, la matrice.

La **linéarité** correspond à la capacité de la méthode à rendre un résultat directement proportionnel à la concentration de l'échantillon. Elle est déterminée lors de la réalisation de la gamme d'étalonnage. Les résultats obtenus permettent de calculer une droite de régression et de déterminer un coefficient de corrélation r^2 qui doit être le plus proche possible de 1.

Pour l'ICH il n'y a pas de distinction entre les deux termes "**exactitude**" et "**justesse**". Ils ont la même définition et sont définis comme étant l'«étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne d'une série de résultats d'essais et une valeur acceptée comme vraie.

Aujourd'hui, l'international union of pure and applied chemistry (IUPAC), l'Eurachem, le comité français d'accréditation (Cofrac), les normes de l'international organization for standardization (ISO) 5725 et la SFSTP distinguent la justesse de l'exactitude. Ils définissent la **justesse** comme étant l'«étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne d'une série de résultats d'essais et une valeur acceptée comme vraie. Ils définissent l'**exactitude** comme l'«étroitesse de l'accord entre un résultat d'essais et la valeur de référence acceptée.

La **fidélité** ou **précision** correspond à l'«étroitesse de l'accord entre des résultats de mesures obtenues par l'analyse individuelle de plusieurs prélèvements d'un même échantillon homogène, effectués dans des conditions prescrites. Elle peut s'évaluer à 3 niveaux par la répétabilité, la précision intermédiaire et la reproductibilité.

La précision est généralement exprimée par la variance, l'écart-type ou le coefficient de variation de l'ensemble des mesures.

La **répétabilité** est une expression de la précision de l'analyse lorsque celle-ci est reprise dans les mêmes conditions de réalisation, après un court intervalle de temps.

La **précision intermédiaire** correspond aux variations survenant dans un même laboratoire : analyses effectuées à des jours différents, par des personnes différentes, au moyen d'appareils différents...

La **reproductibilité** correspond à la concordance entre laboratoires.

2.2. Réalisation des gammes d'étalonnage

2.2.1. Choix des molécules à analyser

Neuf molécules de chimiothérapies injectables fréquemment prescrites à l'HPCN représentant 55% de la fabrication annuelle ont été présélectionnées pour la validation de l'automate Druglog®: 5-Fluouracile (5FU), Paclitaxel, Carboplatine, Oxaliplatine, Cisplatine, Epirubicine, Gemcitabine, Irinotécan et Docétaxel (tableau 8).

Tableau 8 : Molécules sélectionnées pour la calibration de l'automate

Molécules	Fabricant	Concentration de la solution commerciale	Etendue de la gamme d'étalonnage (ml/ml)	Nombre de préparations/an	Nombre de points de calibration	Solvant
Paclitaxel	Accord	6 mg/ml	0,2-3	5608	11	NaCl
5-FU	Accord	50 mg/ml	1-50	5269	9	NaCl
Oxaliplatine	Accord	5 mg/ml	0,2-5	1785	9	G5%
Carboplatine	Accord	10 mg/ml	0,3-10	1756	10	G5%
Gemcitabine	Accord	100 mg/ml	1-20	1312	9	NaCl
Irinotecan	Fresenius	20 mg/ml	0,1-2,8	863	9	NaCl
Epirubicine	Teva	2 mg/ml	0,1-2	826	9	G5%
Cisplatine	Teva	1 mg/ml	0,05-1	676	9	NaCl
Docétaxel	Accord	20 mg/ml	0,2-1,2	209	10	NaCl

NaCl : chlorure de sodium

G5% : glucose 5%

Les bornes des gammes de concentrations retenues pour chaque molécule ont été établies en fonction des bornes de stabilité et des concentrations thérapeutiques utilisées. Ainsi, les concentrations thérapeutiques les plus souvent réalisées ont été situées en milieu de gamme.

Neuf à onze points de calibration par molécule ont été nécessaires pour établir les gammes d'étalonnage.

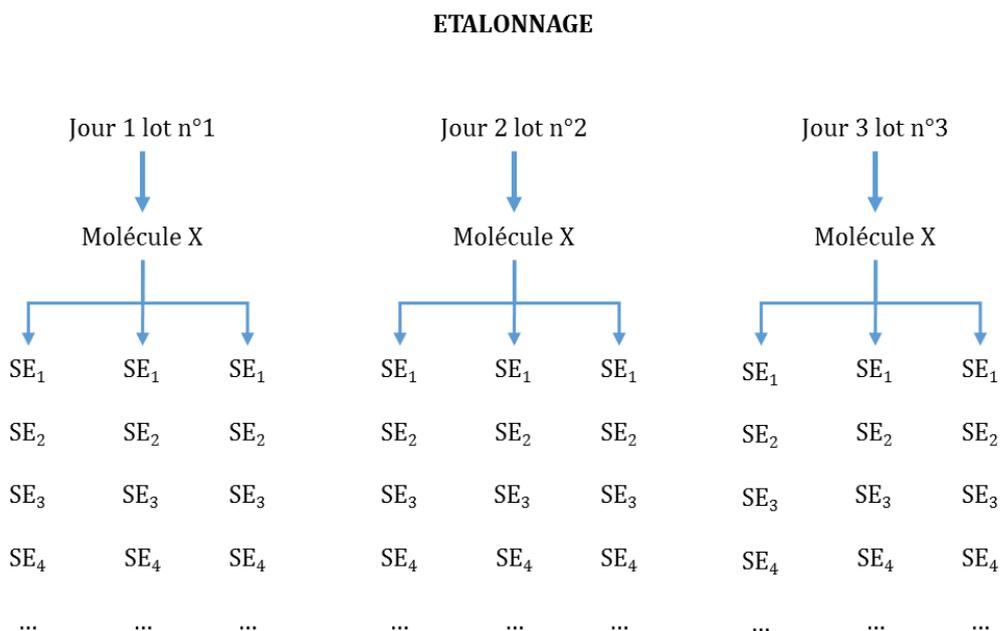
2.2.2. Matériels et Méthode

Les gammes d'étalonnage ont été réalisées à l'aide de deux micropipettes calibrées (0-10 μ L et 0-1000 μ L) à partir des mêmes solutions commerciales et solvants utilisés pour la fabrication des poches de chimiothérapies injectables destinées aux patients.

Des tubes à centrifuger coniques en polypropylène de 50ml ainsi que des pointes pour micropipette de 1000 μ L ont été nécessaires aux manipulations de dilutions.

Pour chaque molécule, l'étalonnage a été répété trois fois le même jour par le même opérateur avec trois lots différents. Ces opérations ont été répétées sur trois jours. Chaque point de gammes, appelé standard d'étalonnage (SE) est donc préparé en triplicat (figure 22).

Figure 22 : Protocole d'étalonnage de l'automate



La calibration de l'automate Druglog® s'effectue par le module « Administrate » qui permet l'enregistrement des points de calibration nécessaire à la création de la banque de données spectrales.

Préalablement, des catalogues de solvant de dilution doivent être créés et permettent de séparer les gammes d'étalonnages des molécules diluées dans le G5% des molécules diluées dans le NaCl. Chaque point de calibration doit ensuite être identifié et quantifié puis ajouté au catalogue de solvant approprié.

2.3. Choix des gammes d'étalonnage

Au total, neuf gammes d'étalonnages par molécule ont été préparées. L'automate Druglog® n'est pas capable d'analyser automatiquement les gammes d'étalonnages enregistrées. Cependant, des données brutes de calibrations peuvent être extraites sur un fichier Excel®. Pour chaque point d'étalonnage enregistré dans la base de données correspond une intensité lumineuse résiduelle I à une longueur d'onde précise (figure 23).

Actuellement, ces extractions ne peuvent être réalisées que par le fabricant.

Afin de sélectionner la meilleure gamme de calibration, un modèle mathématique de régression linéaire représentant pour chaque molécule l'intensité résiduelle après passage du faisceau lumineux en fonction de sa concentration a été appliquée à une longueur d'onde précise.

2. Calibration de l'automate

Figure 23 : Données brutes de calibrations

Catalog name	NaCl												
FingerprintSet	SFU												
	Concentration												
Wavelengths		197,4404	197,9763	198,5122	199,0484	199,5847	200,1211	200,6577	201,1944	201,7313	202,2683	202,8055	203,3428
sample1	1	1,234777	1,162483	1,074329	0,993165	0,900991	0,822138	0,739649	0,649778	0,560048	0,498691	0,468278	0,449372
sample2	1	1,269054	1,175577	1,079085	0,995554	0,90896	0,819424	0,728177	0,649406	0,565124	0,514222	0,461754	0,444221
sample3	1	1,255061	1,161925	1,06084	0,996822	0,922132	0,825016	0,737034	0,657752	0,578111	0,523142	0,468451	0,451036
sample4	1	1,251033	1,153479	1,080585	1,009909	0,927924	0,849983	0,756941	0,659743	0,582523	0,509227	0,47427	0,456693
sample5	1	1,279629	1,201541	1,079939	1,000475	0,934354	0,854062	0,771014	0,678308	0,589439	0,528961	0,479545	0,455177
sample6	1	1,255856	1,170252	1,072233	0,987452	0,916685	0,844077	0,74966	0,662438	0,586782	0,525465	0,480942	0,450119
sample7	1	1,349768	1,247977	1,162165	1,065309	0,964032	0,869599	0,780041	0,691409	0,607718	0,54446	0,493163	0,478258
sample8	1	1,342998	1,229206	1,149755	1,074261	0,976667	0,874043	0,788864	0,702053	0,609739	0,539202	0,490471	0,472681
sample9	1	1,318628	1,223678	1,156678	1,069321	0,959912	0,866511	0,780599	0,686783	0,593234	0,532878	0,483026	0,468074
sample1	1,25	1,242566	1,15252	1,063789	0,98682	0,895073	0,813398	0,724289	0,645061	0,567508	0,50648	0,457562	0,443964
sample2	1,25	1,252411	1,149516	1,044386	0,971134	0,90002	0,81426	0,721063	0,645338	0,560513	0,506675	0,460429	0,448163
sample3	1,25	1,237075	1,145381	1,062977	0,993203	0,922489	0,822827	0,730863	0,65536	0,565844	0,514612	0,457999	0,444642
sample4	1,25	1,262241	1,172222	1,091624	1,004384	0,925448	0,841419	0,750537	0,661266	0,579736	0,517678	0,481882	0,447216
sample5	1,25	1,254284	1,181256	1,075399	0,99481	0,935159	0,860433	0,767918	0,669391	0,584971	0,523713	0,474944	0,453492
sample6	1,25	1,265453	1,160606	1,079572	1,007171	0,917498	0,833913	0,753341	0,660027	0,578396	0,510088	0,477541	0,448015
sample7	1,25	1,344784	1,229033	1,148892	1,071126	0,97418	0,878011	0,796188	0,697211	0,606259	0,534259	0,485139	0,476596
sample8	1,25	1,328007	1,229877	1,148753	1,060483	0,958336	0,857682	0,781706	0,686675	0,600745	0,540295	0,495807	0,475221
sample9	1,25	1,338885	1,243684	1,158118	1,072026	0,967564	0,8707	0,781707	0,68885	0,601509	0,534793	0,484274	0,463418
sample1	2,5	1,220019	1,14143	1,043062	0,980595	0,887036	0,794827	0,716301	0,631758	0,555013	0,49581	0,452505	0,443405
sample2	2,5	1,226666	1,131545	1,044214	0,959825	0,881945	0,799691	0,709733	0,643108	0,553947	0,509031	0,45811	0,441202
sample3	2,5	1,239055	1,155265	1,051712	0,988787	0,918848	0,816208	0,714306	0,639813	0,554767	0,507765	0,455245	0,441039
sample4	2,5	1,244696	1,147968	1,072641	0,99521	0,914206	0,837213	0,743799	0,649708	0,57506	0,510815	0,471426	0,443643
sample5	2,5	1,244733	1,173479	1,054918	0,984837	0,920015	0,837905	0,758112	0,668286	0,576641	0,517197	0,475546	0,449017
sample6	2,5	1,243764	1,15979	1,068396	0,977514	0,910804	0,830497	0,737424	0,650484	0,567444	0,506763	0,478202	0,446052
sample7	2,5	1,306697	1,210002	1,135289	1,050834	0,946494	0,860623	0,779355	0,682655	0,594328	0,522613	0,480424	0,461111

Les différents coefficients de corrélation des droites de régression (r^2) sont présentés tableau 9. Pour chaque molécule, la gamme d'étalonnage présentant le meilleur r^2 a été retenue. Les autres gammes ont donc été supprimées du catalogue.

Tableau 9 : Résultats statistiques du modèle de régression linéaire

Molécule	Longueur d'onde (nm)	r^2 moyen	Ecart-type des r^2	Coefficient de variation des r^2 (%)	r^2 max
Paclitaxel	330	0,9809	0,0185	1,8810	0,9971
5 FU	325	0,9799	0,0059	0,5594	0,9938
Oxaliplatine	350	0,9809	0,0347	3,5832	0,9814
Carboplatine	272	0,9862	0,0125	1,2644	0,9970
Gemcitabine	303	0,9655	0,0158	1,6364	0,9838
Irinotécan	407	0,9593	0,0107	1,1198	0,9677
Epirubicine	582	0,9827	0,0022	0,2235	0,9879
Cisplatine	302	0,9854	0,0046	0,4654	0,9914
Docétaxel	330	0,9812	0,0044	0,4459	0,9858

2.4. Validation des gammes d'étalonnage

2.4.1. Méthode

Les critères de validation recommandés par l'ICH ont été évalués pour chaque gamme d'étalonnage.

Pour évaluer la **linéarité** des gammes d'étalonnage, au moins cinq concentrations doivent être utilisées. Elle est exprimée par le coefficient de régression linéaire qui doit se rapprocher le plus possible de 1.

La **justesse** et la **précision** ont été déterminées à l'aide de contrôles qualités (CQ) réalisés à partir de solutions de concentrations parfaitement connues.

Trois niveaux de concentrations ciblés sur la zone thérapeutique (bas, milieu, haut) ont été choisis comme CQ (figure 24). Ils ont été préparés de la même manière que les points de calibration.

Selon les recommandations de l'ICH, la justesse est évaluée par un minimum d'au moins neuf résultats obtenus par l'analyse d'au moins trois concentrations.

La justesse est quantifiée par le biais relatif ou erreur relative estimée en comparant l'erreur absolue à la valeur de la concentration attendue de l'échantillon testé :

$$\text{Erreur relative} = \frac{\text{Erreur absolue}}{\text{Concentration attendue}} \times 100$$

$$\text{Avec Erreur absolue} = \text{Concentration attendue} - \text{Concentration mesurée}$$

La valeur de l'erreur relative exprimée en pourcentage doit être inférieure à la limite d'acceptation fixée à $\pm 10\%$ conformément à la valeur de référence exprimée dans la Pharmacopée Européenne [105].

La justesse peut s'exprimer par la formule suivante :

$$\text{Justesse} = 100\% + \text{erreur relative}$$

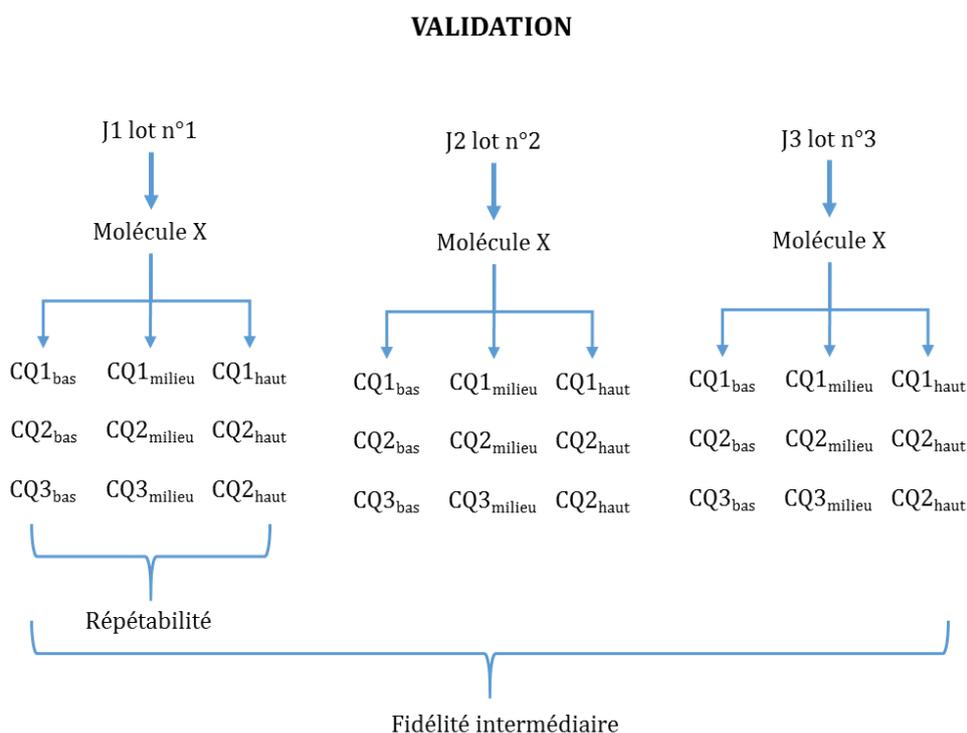
La répétabilité est évaluée au jour 1 par un minimum d'au moins neuf résultats obtenus par l'analyse d'au moins trois concentrations (c'est-à-dire trois concentrations avec trois échantillons chacune).

Elle est déterminée en calculant le coefficient de variation (CV_{re}) à partir de l'écart-type (σ_{re}) et de la moyenne (m_{re}) de la série de mesure tels que :

$$CV_{re} = 100 \times \sigma_{re} / m_{re}$$

La répétabilité de la gamme d'étalonnage est validée si le CV et l'écart type sont inférieurs à 5%.

Figure 24 : Protocole de validation des gammes d'étalonnage



Trois analyses de chaque niveau de concentration sont réalisées aux jours 1, 2 et 3 pour évaluer la fidélité intermédiaire. Elle est déterminée en calculant le coefficient de variation (CV_{fi}) à partir de l'écart-type (σ_{fi}) et de la moyenne (m_{fi}) des trois séries de mesure tel que :

$$CV_{fi} = 100 \times \sigma_{fi} / m_{fi}$$

La fidélité intermédiaire de la gamme d'étalonnage est validée si le CV et l'écart type sont inférieurs à 5%.

La **spécificité** a été évaluée par le pourcentage de molécule correctement identifié lors de l'analyse des CQ.

2.4.1. Résultats

Les résultats de la validation des gammes d'étalonnages sont présentés dans le tableau 10. Lorsqu'une valeur ne répondait pas aux critères fixés préalablement, un travail a été effectué sur les paramètres de l'étalonnage, tels que la modification de la longueur d'onde d'analyse ou l'élimination des points de gamme dont les concentrations se situaient en dehors de la zone de linéarité.

Tableau 10 : Justesse et précision de la méthode analytique

Molécule	Concentration théorique (mg/ml)			Linéarité (r ²)	Justesse(%)	Répétabilité	
	Bas	Milieu	Haut			Ecart type	CV (%)
Paclitaxel	0.3	0.9	2.7	0,9971	104.7	0.006	0.71
5-FU	3	5.5	7.5	0,9938	98.6	0.041	0.86
Oxaliplatine	0.2	0.5	0.7	0,9814	103.0	0.006	1.32
Carboplatine	0.8	1.2	2.7	0,9970	99.8	0.013	1.34
Gemcitabine	4.5	5.5	7	0,9838	99.9	0.047	0.81
Irinotecan	0.75	1.1	1.4	0.9677	101.8	0.013	1.21
Epirubicine	0.2	0.35	0.45	0,9879	102.3	0.007	2.30
Cisplatine	0.09	0.17	0.3	0,9914	103.7	0.004	1.56
Docétaxel	0.38	0.42	0.58	0,9858	93.5	0.014	3.32

Linéarité

Les coefficients de corrélation sont tous supérieurs à 0,9814 excepté pour l'Irinotecan qui présente un coefficient de corrélation de 0.9677. Les droites de régression des différentes molécules sont présentées en annexe 1.

Pendant l'analyse, trois points de calibration ont été supprimés pour améliorer la linéarité des gammes :

- 5FU à 50 mg/ml ;
- Carboplatine à 10 mg/ml ;
- Gemcitabine à 20 mg/ml.

Justesse et précision

La justesse varie de 93,5% à 104,7% respectivement pour le Docétaxel et le Paclitaxel.

2. Calibration de l'automate

Les résultats montrent que le système a été capable de doser tous les composés avec des erreurs inférieures à 10%.

Les coefficients de variation sont inférieurs à 5% (de 0,71 à 3,32%) pour chaque molécule validant ainsi une répétabilité supérieure à 95%.

La fidélité intermédiaire est validée sur l'étendue de la gamme. En effet les CV sont tous inférieurs à 5% pour chaque niveau de CQ (bas, milieu, haut) (tableau 11).

Tableau 11 : Fidélité intermédiaire de la méthode analytique

Molécules	Concentration théorique (mg/ml)			Fidélité intermédiaire					
				Ecart type			CV (%)		
	Bas	Milieu	Haut	Bas	Milieu	Haut	Bas	Milieu	Haut
Paclitaxel	0.3	0.9	2.7	0.040	0.007	0.029	1.32	0.78	1.01
5-FU	3	5.5	7.5	0.050	0.087	0.091	1.68	1.62	1.26
Oxaliplatine	0.2	0.5	0.7	0.003	0.022	0.013	1.27	4.25	1.78
Carboplatine	0.8	1.2	2.7	0.026	0.025	0.024	3.20	2.00	0.89
Gemcitabine	4.5	5.5	7	0.017	0.046	0.076	0.35	0.84	1.19
Irinotecan	0.75	1.1	1.4	0.020	0.012	0.036	2.66	1.08	2.5
Epirubicine	0.2	0.35	0.45	0.004	0.011	0.009	2.02	3.16	1.85
Cisplatine	0.09	0.17	0.3	0.002	0.005	0.009	2.53	2.88	2.91
Docétaxel	0.38	0.42	0.58	0.013	0.015	0.026	3.77	4.16	4.75

Spécificité

Lors de l'analyse des performances qualitatives de l'automate, deux molécules ont présenté des identifications croisées. Près de 80% (22/27) des CQ ont été identifiés comme du Paclitaxel au lieu du Docétaxel et 18,5% comme Docétaxel à la place du Paclitaxel. Ces identifications croisées ont été majoritaires avec les CQ bas et milieu. Les autres molécules analysées ont été reconnues avec une spécificité de 100%.

2.4.2. Discussion

Lors de la réalisation des gammes d'étalonnage et des premiers contrôles qualité, des problèmes ont été rencontrés concernant l'identification du Cisplatine à faible concentration et celle des molécules diluées dans le glucose.

En effet, le signal obtenu pour des concentrations de Cisplatine inférieures à 0,1 mg/ml était trop faible et aucun dosage ne pouvait être effectué. L'administration du Cisplatine nécessite une hyperhydratation du patient pour prévenir des effets néphro-toxiques de la molécule. Préparée dans des poches de 500ml, sa concentration finale dans la préparation est souvent faible et donc difficilement détectable en spectrophotométrie d'absorption UV. En effet, sa structure chimique ne comporte aucun groupement absorbant dans l'UV. L'absorption n'est souvent pas suffisante entre 225 et 800nm. Dans la littérature, ce même problème est retrouvé lors de la calibration de l'automate QCRx® en 2013 par le Centre Hospitalier Intercommunal Aix-Pertuis [106], le signal obtenu pour des faibles concentrations de Cisplatine était trop faible et aucun dosage n'a pu être effectué.

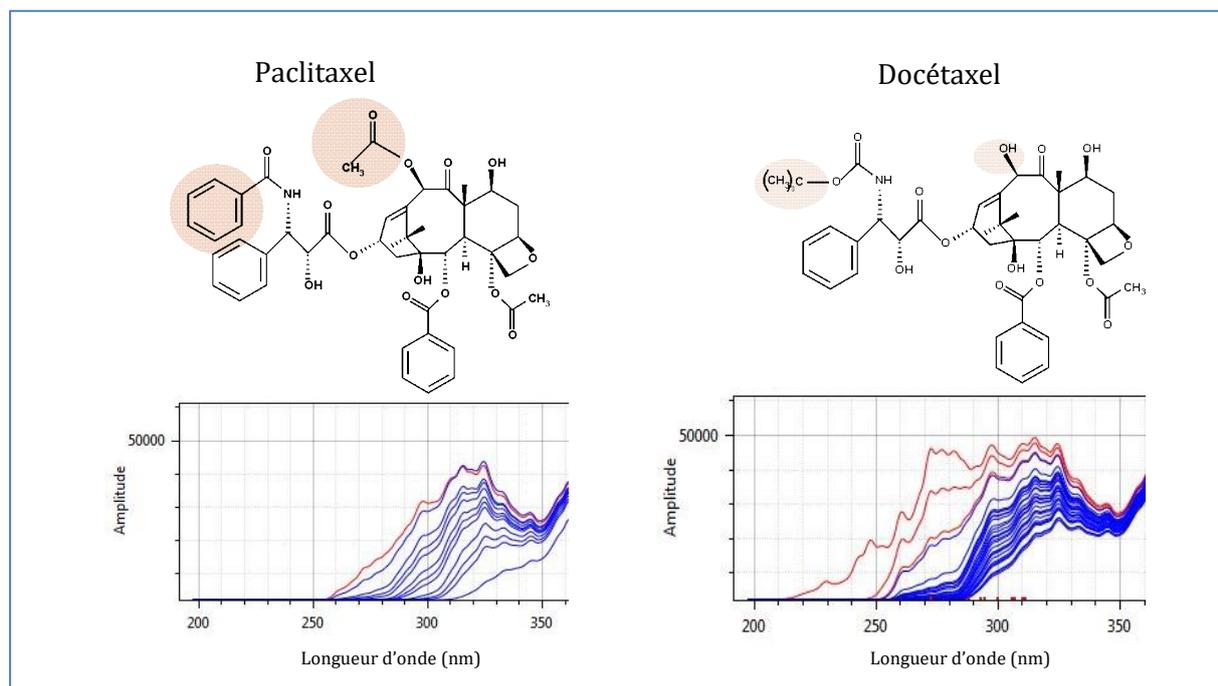
Pour pallier à ce problème d'identification, des réglages ont été nécessaires par les fabricants de l'automate. Une partie de la courbe du Cisplatine a été coupée et retirée de la calibration, la longueur d'onde d'identification a été fixée à 302nm.

Ce problème d'identification a été également retrouvé pour les molécules diluées dans le glucose notamment le Carboplatine. Le glucose émet plus que le chlorure de sodium (NaCl) en spectroscopie UV et donne une empreinte spécifique. Lorsque les préparations sont réalisées dans des poches de glucose 5%, le spectre du solvant peut se superposer au spectre de la molécule et peut alors le masquer. De plus, le G5% peut ajouter une absorbance à certaines longueurs d'onde et créer un écart important entre deux paires de calibrateurs en modifiant l'allure de la courbe. Pour résoudre ce problème, les zones d'interférences principales avec le glucose ont été exclues et le calcul de la concentration a été fixé à une longueur d'onde plus importante où le G5% n'interfère pas. La modification de certains paramètres de calibration a donc été nécessaire pour pallier aux problèmes d'identification rencontrés. Chaque calibration a été analysée et validée par le fabricant.

Les contrôles qualité ont permis de valider la linéarité, la justesse et la répétabilité de la méthode analytique et de valider les gammes d'étalonnage. Les paramètres analysés sont conformes aux recommandations de l'ICH.

Concernant l'analyse qualitative, des identifications croisées sont retrouvées entre le Paclitaxel et le Docétaxel. En effet, ces deux molécules présentent un maximum d'absorption autour de 330nm et possèdent une structure moléculaire similaire rendant leur spectre d'absorption proche dans le domaine de l'UV visible (figure 25).

Figure 25 : Spectre et structure moléculaire du Paclitaxel et Docétaxel dans l'UV visible



Les limites de la spectroscopie en terme d'identification sont retrouvées également avec d'autres molécules de chimiothérapie comme les anthracyclines (Epirubicine, Doxorubicine et Daunorubicine), les oxaphosphorines (Cyclophosphamide et Ifosfamide) [101] ou encore les vinca-alcaloïdes (Vindésine, Viblastine, Vincristine et Vinorelbine) [104].

Pour pallier à ces problèmes d'identification, l'automate permet la diminution des pourcentages de similitude autorisés pour l'identification des tracés spécifiques des échantillons. Ainsi, ils ont été diminués à 5% pour le Paclitaxel et à 3% pour le Docétaxel.

Une évaluation des performances du système Druglog® en routine peut donc être envisagée.

TROISIEME PARTIE :

EVALUATION DES PERFORMANCES DE L'AUTOMATE DRUGLOG® EN ROUTINE

1. Analyse des préparations issues de la production

1.1. Matériel et Méthode

Selon les molécules et les voies d'administration, les préparations injectables des produits de chimiothérapie fabriquées à l'HPCN sont réalisées dans des poches de perfusion (glucose à 5% ou NaCl à 0.9%), dans des seringues ou dans des diffuseurs portables.

En pratique, les analyses avec l'automate Druglog® ne sont réalisées que pour les poches de perfusion. Les diffuseurs portables et les seringues ne sont pas adaptés pour un prélèvement.

En effet, les seringues peuvent ne contenir qu'un petit volume rendant la perte pour l'analyse non-négligeable pour le patient. De plus, les préparations réalisées en seringue ne sont en général pas diluées et la variation du volume final dans la seringue est directement visible par les soignants. Concernant les diffuseurs, il n'y a pas de site permettant le prélèvement d'un échantillon.

Le prélèvement des spécialités commerciales non diluées est réalisé par l'intermédiaire de spike constituant un système clos sécurisé. L'introduction de la chimiothérapie dans la poche de solvant se fait directement par connexion de la seringue au site d'ajout luer lock du prolongateur.

C'est ce même site d'injection qui a été utilisé pour le prélèvement des échantillons après homogénéisation des poches et rinçage de la tubulure par aspirations refoulements (figure 26).

Figure 26 : Site de prélèvement de l'échantillon



Le prélèvement des échantillons est réalisé dans les préparations destinées aux patients pour chaque molécule dont la gamme d'étalonnage a été validée. Cette analyse a été effectuée sur trois mois, à postériori, en dehors des temps de préparation et sans conséquence sur la libération.

Chaque prélèvement est ensuite introduit dans une cuvette de mesure pour son analyse par l'automate. Un blanc de référence est réalisé préalablement en fonction du solvant de dilution utilisé.

Les résultats sont reportés sur un fichier Excel® de travail reprenant :

- le n° d'ordonnancier de la préparation ;
- la préparation testée : dose, volume final de la préparation et concentration théorique ;
- les résultats qualitatifs : identification de la molécule ;
- les résultats quantitatifs : concentration mesurée et erreur relative sur la concentration.

Concernant les résultats quantitatifs, la limite d'acceptation des erreurs relatives sur la concentration a été fixée à $\pm 10\%$. En effet, pour la pharmacopée européenne une marge de $\pm 10\%$ par rapport à la dose cible est un critère de qualité acceptable pour une chimiothérapie [105]. Dans la littérature, on retrouve des limites fixées jusqu'à $\pm 15\%$ [35,102,107-109] qui permettent de tenir compte des variations concernant la reconstitution, les matières premières ainsi que le volume de sur-remplissage des poches de solvant. En effet, les poches de solvant issues de l'industrie pharmaceutique sont sur-remplies et présentent un volume réel supérieur au volume théorique inscrit sur l'emballage. Des erreurs relatives de sur-remplissage égales à 7,9% et 10,2% ont été respectivement rapportées sur des poches de 250 ml et 500 ml de G5% [110].

Pour pallier à ces écarts certains établissements évaluent le sur-remplissage de chaque lot de solvant utilisé.

Un taux de sur-remplissage moyen de 5% basé sur les données fournies par notre fournisseur Fresenius a été pris en compte pour nos calculs quantitatifs. De plus, les tubulures connectées à la poche de chimiothérapie sont purgées avec le solvant de dilution conformément au chapitre 7.6 des BPP [3]. Ce volume de purge doit également être pris en compte afin d'obtenir le volume exacte d'une poche purgée. Le volume moyen des prolongateurs que nous utilisons a été évalué à 3 ml et 4 ml en présence d'un filtre sur la ligne.

Ainsi, les préparations ont été définies comme conformes lorsque :

- la molécule était correctement identifiée par l'automate ;
- la concentration en principe actif appartenait à l'intervalle de $\pm 10\%$ de la concentration théorique de la préparation ;
- le contrôle visuel de la préparation était conforme.

1.2. Résultats

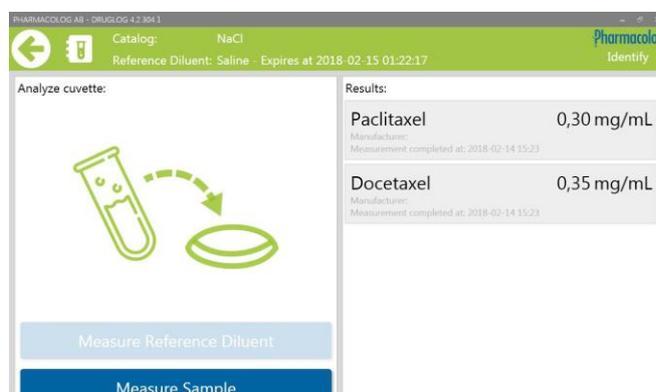
La période de test des poches en production s'est déroulée sur trois mois ; 773 tests ont été réalisés. Pour chaque molécule, les erreurs relatives moyennes (ER_{moy}), minimales (ER_{min}), et maximales (ER_{max}) sur les concentrations ont été évaluées ainsi que la répartition des écarts de dosage supérieurs à 10% et à 15%. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 12 : Résultats des tests en production

Molécule	Nb de dosage	Identification (%)	ER_{moy} (%)	[ER_{min} - ER_{max}] (%)	Nb dosage avec ER > 10%	Nb dosage avec ER > 15%
Paclitaxel	141	100	9,75	[0,55-39,9]	52%(73/141)	16%(22/141)
5FU	151	100	12,7	[0,8-28,8]	67%(101/151)	43%(66/151)
Oxaliplatine	140	100	15,1	[0,1-35,7]	81%(114/140)	44%(62/140)
Carboplatine	123	100	14,3	[0,0-41,2]	63%(78/123)	41%(51/123)
Gemcitabine	71	100	13,3	[0,0-26,5]	75%(53/71)	31%(22/71)
Irinotecan	38	100	14,2	[0,1-19,4]	79%(30/38)	61%(23/38)
Epirubicine	70	100	4,4	[0-31,5]	4% (3/70)	4% (3/70)
Cisplatine	31	100	12,8	[0,8-31,3]	61%(19/31)	35%(11/31)
Docétaxel	8	75	11,4	[7,7-24,6]	37,5%(3/8)	12,5%(1/8)

L'identification de la molécule a été conforme pour huit molécules sur les neuf testées. Des identifications croisées sont retrouvées entre le Paclitaxel et le Docétaxel (figure 27). Cependant, le double contrôle visuel de la poche était conforme.

Figure 27 : Identification croisée entre le Paclitaxel et le Docétaxel



Les erreurs relatives moyennes sur la concentration varient de 4,4% à 15,1% respectivement pour l'Epirubicine et l'Oxaliplatine. Les erreurs relatives maximales sont comprises entre 19,4% pour l'Irinotécan et 41,2% pour le Carboplatine.

Concernant la conformité quantitative des préparations c'est-à-dire avec une erreur relative $\leq 10\%$, seule l'Epirubine présente des résultats acceptables, conformes pour 96% des échantillons testés. Pour les autres molécules, les préparations testées ne sont pas conformes allant de 37,5% des tests pour le Docétaxel à 81% pour l'Oxaliplatine.

Ce taux de non-conformité tend à diminuer si on s'intéresse aux erreurs relatives sur la concentration $\leq 15\%$ mais ne permet pas d'obtenir des résultats acceptables sauf pour le Paclitaxel. En effet, sur 141 échantillons de Paclitaxel testés, la moitié s'écarte de $\pm 10\%$ de la concentration théorique attendue mais seulement 22 présentent un écart $>15\%$.

Les représentations graphiques des erreurs relatives de chaque échantillon sont présentées sous forme de waterfall plot (figure 28).

Cette représentation met en avant la surestimation des concentrations mesurées pour le Paclitaxel, l'Oxaliplatine, le Carboplatine et le Docétaxel qui présentent des erreurs relatives strictement supérieures à 10% tandis que les concentrations mesurées de Gemcitabine, d'Irinotécan, de 5FU et de Cisplatine sont pour la majorité sous-estimées par l'automate (inférieures à -10%).

Pour l'Epirubicine, trois résultats paraissent aberrants aux regards de l'ensemble des résultats. En effet, deux échantillons présentent une concentration surestimée avec une erreur relative jusqu'à +25% et un échantillon avec une sous-estimation de sa concentration (ER=-31,5%).

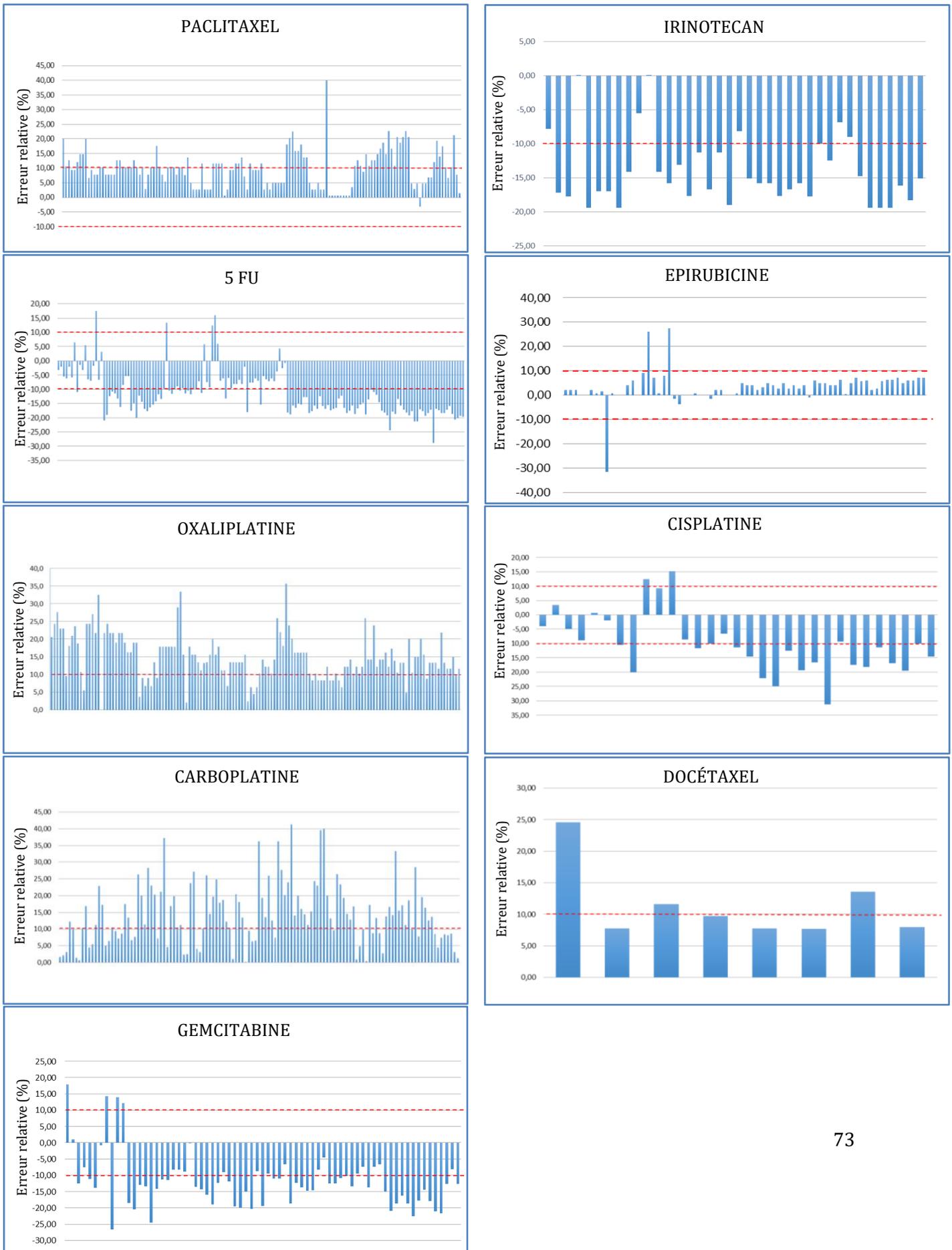
Nous nous sommes interrogés par la suite sur la répartition des erreurs relatives en fonction de la concentration de la molécule testée (figure 29).

La représentation graphique ne met pas en avant d'erreur systématique sur les concentrations. De plus, pour une même concentration définie par les doses banding, on observe des variations importantes des erreurs relatives :

- de 0,55% à 39,89% pour le Paclitaxel à 0,46 mg/ml ;
- de 3,13% à 20,59% pour le Paclitaxel à 0,51 mg/ml ;
- de 6,87% à 16,18% pour l'Irinotécan à 0,75 mg/ml ;
- de 7,81% à 18,31% pour l'Irinotécan à 0,86 mg/ml ;
- de 0,8% à 22,5% pour la Gemcitabine à 5,2 mg/ml ;
- de 1,1% à 26,5% pour la Gemcitabine à 5,75 mg/ml ;
- de 2,1% à 20% pour l'Oxaliplatine à 0,45 mg/ml.

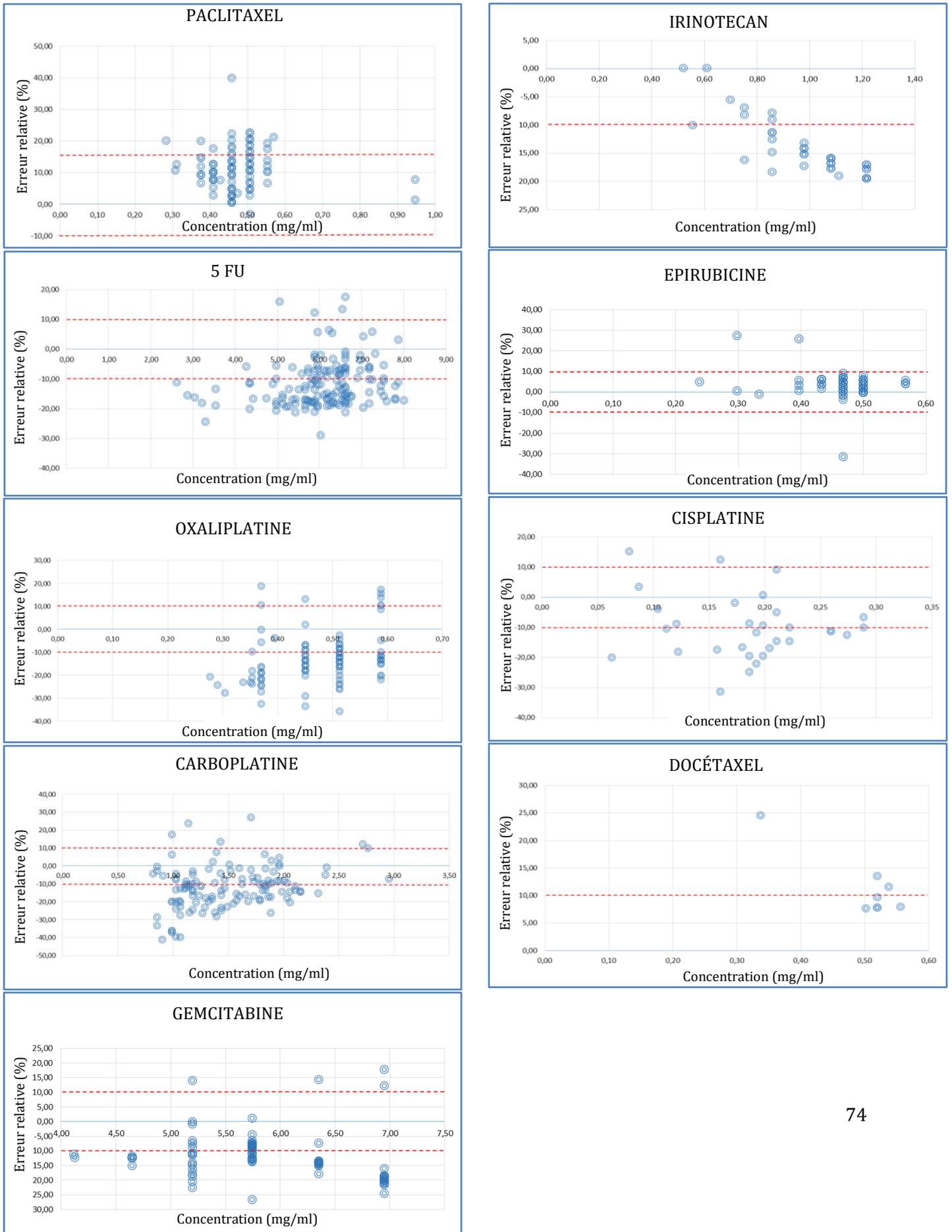
1. Analyse des préparations issues de la production

Figure 28 : Représentation graphique des erreurs relatives sur les concentrations: waterfall plot



1. Analyse des préparations issues de la production

Figure 29 : Répartition des erreurs relatives en fonction de la concentration



1.3. Discussion

Les résultats qualitatifs sont concluants exceptés pour deux échantillons de Docétaxel présentant une identification croisée avec le Paclitaxel. Ce problème rencontré plus largement pendant la calibration de l'automate n'a donc pas été totalement résolu par la diminution des pourcentages de similitude autorisés pour l'identification des tracés spécifiques des échantillons. Cependant les huit échantillons de Docétaxel qui ont pu être testés ne peuvent pas être représentatifs de la production. Des tests supplémentaires semblent nécessaires pour confirmer ou non la survenue d'identification croisée.

Les premiers tests avec l'automate Druglog® sont décevants et de tels taux de non-conformité ne sont pas retrouvés dans la littérature. En effet, Nardella et *al.* [102] avec le QCRx®, Dziopa et *al.* avec le Multispec® [103] et Chouquet et *al.* avec le QCRx® [104] trouvent respectivement des taux de NC de 1,52%; 1,49% et 5,6%. Delmas et *al.* [37] et Castagne et *al.* [107] avec la méthode HPLC révèlent des taux de NC de 7, 7% et 8,8%.

Sur les neuf molécules testées, l'automate n'est capable d'identifier et de quantifier correctement que l'Epirubicine.

La répartition des ER semble aléatoire et ne paraît pas corrélée à la concentration des échantillons. De plus, les résultats montrent que pour une même concentration, les concentrations mesurées peuvent varier du simple au double malgré une calibration de l'automate validée selon les recommandations de l'ICH. Suite à ces résultats surprenants, nous nous sommes interrogés sur notre processus de fabrication et notamment sur les éléments qui pourraient expliquer ces résultats.

Nous avons envisagé des problèmes d'homogénéisation des préparations qui pourraient expliquer les variations importantes de la justesse des mesures pour une même concentration.

Certaines molécules comme le Paclitaxel sont des produits huileux très peu solubles dans l'eau rendant leur homogénéisation plus difficile. Ces problèmes de solubilité peuvent être en partie expliqués par la chimie de la molécule. Le Paclitaxel est un complexe diterpénoïde comportant de nombreux substituants hydrophobes. Il ne comporte aucun groupe fonctionnel ionisable et, de ce fait, un changement de pH ne modifiera pas sa solubilité [111-113].

La bonne homogénéisation des préparations est une condition indispensable à la réalisation d'un contrôle analytique. Le prélèvement réalisé doit être représentatif de la préparation à contrôler. En effet, la mauvaise homogénéisation des préparations est une des principales causes de non-

conformité retrouvée dans la littérature. Par exemple, le taux de non-conformité des préparations de l'Hôpital Européen Georges Pompidou en 2012 était pour 50% des cas lié à un problème d'homogénéisation. Dans l'étude de Bazin et *al.* en 2014, un second prélèvement après homogénéisation a permis de diminuer le taux de non-conformité de 90% [101].

Dans notre étude, les dosages ayant été réalisés à posteriori, nous n'avons pas pu effectuer de deuxième prélèvement.

Les problèmes de sur et sous concentration rencontrés pourraient donc être en partie expliqués par une mauvaise homogénéisation des poches. De plus, l'utilisation d'un même site pour l'injection des produits de chimiothérapie et le prélèvement des échantillons peut être source de sur ou sous concentration lié à un mauvais rinçage de la tubulure. Un rappel des bonnes pratiques d'homogénéisation et une procédure pour l'homogénéisation des poches de chimiothérapie (annexe 2) ont été réalisés suite à cette période de test.

Nous pourrions également remettre en cause la conformité des volumes de principe actif prélevés pour la fabrication des préparations de chimiothérapie. Cependant, le double contrôle visuel était conforme pour l'ensemble des préparations testées. Un dosage externe des poches pourrait confirmer la conformité des préparations fabriquées à l'HPCN.

Enfin, nous pouvons nous interroger sur les performances analytiques de l'automate Druglog® dans le contrôle des chimiothérapies injectables.

Pour répondre à ces questions, nous avons imaginé une comparaison avec une méthode de contrôle existante et éprouvée. Nous avons ainsi sollicité l'institut de cancérologie de l'ouest (ICO) Paul Papin qui utilise l'automate QCRx® en routine.

2. Comparaison des performances entre 2 automates : Druglog® et QCRx®

2.1. Matériel et Méthode

Pendant une semaine, les poches issues de la production de l'HPCN ont été testées à la fois par l'automate en test Druglog® et par le QCRx®, automate de contrôle utilisé en routine par l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin.

2.1.1. Caractéristiques et fonctionnement de l'automate QCRx®

L'automate QCRx® a été développé par la société française Iconeservice®. Il se compose de deux parties distinctes : un passeur d'échantillon et une unité de détection.

Le passeur d'échantillon dispose d'une tourelle de prélèvement qui permet de réaliser automatiquement les dilutions et d'un système de rinçage et d'élimination des déchets.

Le module de détection est composé de deux spectromètres : un spectromètre d'absorption UV-visible et un spectromètre d'émission Raman. Les cuves de détection sont disposées en série. Le portoir d'échantillon peut accueillir jusqu'à 100 flacons d'échantillons.

Le pilotage de l'automate est réalisé par le logiciel QCRx Analyses® qui permet également de gérer les protocoles, réaliser les analyses, les gammes d'étalonnages ainsi que leurs validation. La mise au point des méthodes et la gestion des bibliothèques sont réalisées à l'aide du logiciel QAnalyst®. Il permet de gérer et modifier les gammes d'étalonnage, modifier les zones spectrales, paramétrer et modifier les bibliothèques de références. Enfin, un logiciel QS Validation® permet une importation des données relatives à la préparation (nom de la molécule, volume de produit, volume de solvant...) afin de les confronter aux résultats obtenus sur l'échantillon.

L'identification et la quantification des échantillons sont basés comme pour l'automate Druglog® sur un principe de comparaison des spectres acquis avec des spectres préalablement enregistrés dans une base de données comportant des spectres UV mais également des spectres Raman.

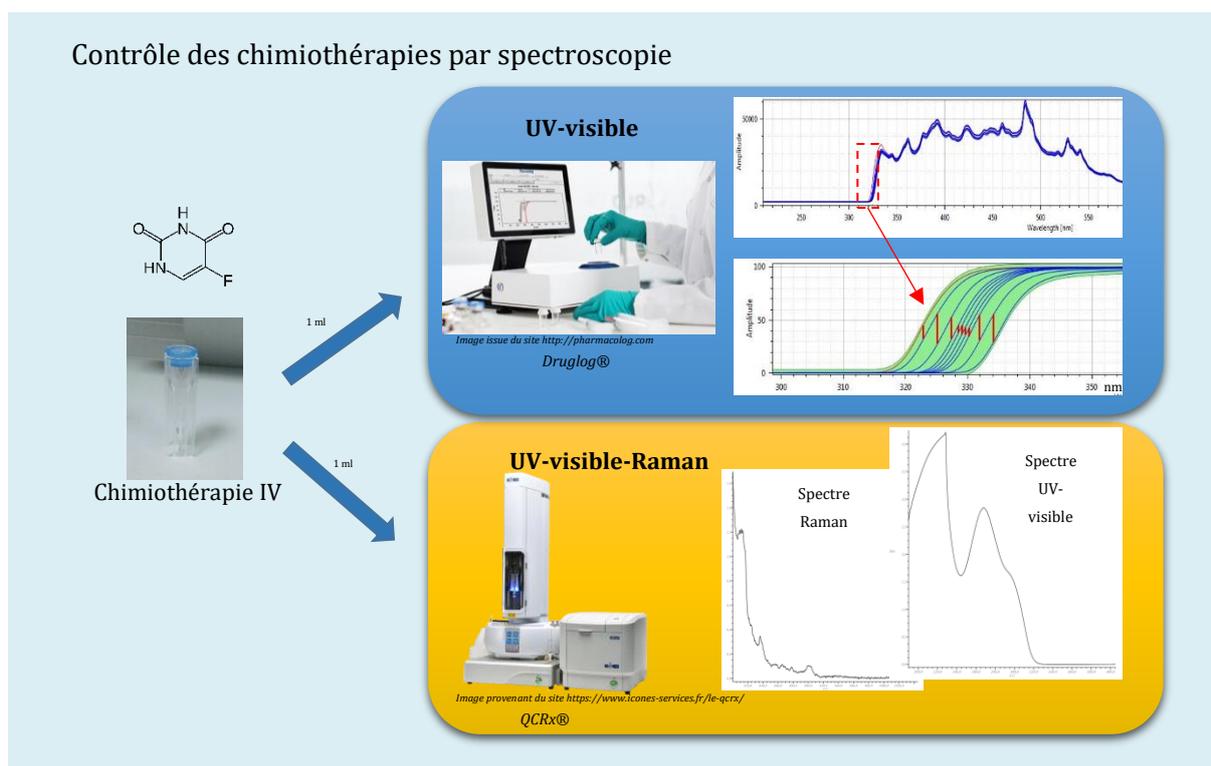
L'identification est réalisée par comparaison de l'aspect global du spectre UV-visible acquis avec les spectres présents dans la bibliothèque. Lorsque le spectre UV-visible ne permet pas la discrimination des molécules, l'identification est réalisée avec les spectres Raman dans des zones spectrales préalablement déterminées et sélectionnées.

L'identification du solvant de dilution est réalisée par spectrométrie Raman. La quantification est réalisée après l'identification du spectre de référence, à l'aide de la droite d'étalonnage selon la loi de Beer-Lambert.

2.1.2. Méthode

Les échantillons ont été prélevés à l'aide d'une seringue (BD, Luer Lock) par l'intermédiaire du site d'injection (Luer lock) des poches de chimiothérapie après une procédure d'homogénéisation. Chaque prélèvement a été réparti de la manière suivante: 1ml dans une cuvette d'analyse pour l'automate Druglog® et 1 ml dans un vial en verre pour analyse par le QCRx® (figure 30).

Figure 30 : Evaluation des performances des 2 automates : principe



Les paramètres quantitatifs et qualitatifs étudiés ont été identiques à ceux utilisés pour l'analyse des poches en routine de l'HPCN. Les résultats sur la concentration mesurée ont été considérés conformes dans l'intervalle [90-110%] conformément à la limite que nous avons fixée préalablement, même limite fixée par l'ICO Paul Papin lors de leurs analyses en routine.

Les résultats ont été reportés dans un fichier Excel® et tiennent compte du sur-remplissage de 5% des poches de solvant. Une analyse descriptive des résultats qualitatifs et quantitatifs a été réalisée ainsi qu'une analyse statistique.

2.2. Analyse statistiques

Un test statique de Mac Nemar a été utilisé pour comparer la proportion des échantillons présentant une erreur relative sur la concentration mesurée inférieure ou égale à 10%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Xlstat®.

Le test de McNemar est un test non paramétrique pour des données appariées qui évalue si un changement statistiquement significatif des proportions s'est produit au sein de la même population. Ce test tout particulièrement utilisé dans le cadre des données appariées « avant – après » [114].

Il repose uniquement sur les effectifs des paires discordantes et n'est valide que si le nombre total de paires discordantes est suffisamment important (un effectif de 10 est souvent retenu) [115].

Un tableau de contingence 2x2 permet d'effectuer la statistique de test (tableau 13).

Tableau 13 : Tableau de contingence: principe

		Après		Total
		Conforme	Non Conforme	
Avant	Conforme	a	b	a+b
	Non conforme	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	n

Dans notre étude, le même échantillon est testé deux fois, une fois avec la machine Druglog® et une fois avec le QCRx®.

Les hypothèses du test sont les suivantes :

- H0: la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est la même avec les 2 automates
- H1 : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est différente avec les 2 automates

Une des méthodes est donc plus performante que l'autre.

Dans ce test il est tenu compte uniquement des valeurs discordantes c'est-à-dire celles qui ont une valeur différente entre les deux mesures. Le test a été réalisé sur les valeurs absolues des erreurs relatives.

Le tableau de contingence est le suivant :

Tableau 14 : Tableau de contingence de la statistique de test

		QCRx®	
		ER≤10%	ER>10%
Druglog®	ER≤10%	a	b
	ER>10%	c	d

La statistique de test va consister à comparer le nombre d'apparition de l'évènement avec l'utilisation de l'automate Druglog® puis de l'automate QCRx®. La statistique est la suivante :

$$\chi^2 = \frac{(b-c)^2}{b+c}$$

Lorsque les valeurs théoriques par cellules sont inférieures à 5 ou lorsque $b+c < 30$, une correction de continuité de Yates doit être appliquée. Dans ce cas la statistique de test est la suivante :

$$\chi^2 = \frac{(b-c-1)^2}{b+c}$$

La valeur du χ^2 obtenue va être comparée à la valeur critique que nous renvoie la loi de distribution du χ^2 à 1 degré de liberté.

La p-Value du test est ensuite calculée pour conclure définitivement sur le modèle.

Une p-value $\leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative pour des tests bilatéraux.

2.3. Résultats

Une synthèse des résultats de comparaison des 2 automates par molécule est disponible en annexe 3.

2.3.1. Analyse descriptive

Au total, 260 échantillons ont été prélevés pendant une semaine à l'UCR de l'Hôpital Privé du Confluent puis testés avec les automates Druglog® et QCRx® de l'ICO.

Concernant l'analyse qualitative, les échantillons testés ont été tous correctement identifiés par les deux automates.

Les résultats quantitatifs figurent dans le tableau 15 et présentent le nombre et le pourcentage des échantillons avec une erreur relative sur la concentration mesurée entre 0-5%; 5-10%; 10-15%, et >15% pour chaque molécule.

Tableau 15 : Analyses quantitatives des erreurs relatives sur les concentrations

Molécules	Total	DRUGLOG®								QCRX+							
		Erreur relative (%)															
		0 < ER < 5%		5 < ER < 10%		10 < ER < 15%		≥ 15% ER		0 < ER < 5%		5 < ER < 10%		10 < ER < 15%		≥ 15% ER	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Paclitaxel	77	31	40,26	12	15,58	17	22,08	17	22,08	23	29,87	51	66,23	3	3,90	0	0
5FU	29	0	0	0	0	1	3,45	28	96,55	29	100	0	0	0	0	0	0
Oxaliplatine	48	0	0	12	25,00	25	52,08	11	22,92	6	12,50	25	52,08	13	27,09	4	8,33
Carboplatine	33	7	21,21	11	33,33	6	18,19	9	27,27	14	42,42	18	54,55	1	3,03	0	0
Gemcitabine	24	0	0	5	20,83	10	41,67	9	37,50	20	83,34	2	8,33	2	8,33	0	0
Irinotecan	39	0	0	4	10,25	8	20,51	27	69,24	11	28,21	19	48,72	8	20,51	1	2,56
Epirubicine	70	47	67,13	17	24,29	3	4,29	3	4,29	NA							
Cisplatine	8	0	0	0	0	2	25,00	6	75,00	6	75,00	1	12,5	1	12,5	0	0
Docétaxel	2	0	0	1	50,00	1	50,00	0	0	1	50,00	1	50,00	0	0	0	0

Pour l'automate QCRx®, les écarts sur la concentration mesurée sont majoritairement inférieurs à ± 5% comprenant 12,5% (Oxaliplatine) à 100% (5FU) des préparations. Près de treize pourcents (33/260) des contrôles sont non-conformes présentant une erreur relative ≥ 10% :

- pour le Paclitaxel, 3 NC parmi les 33 résultats non conformes (9,09%) ;
- pour le Carboplatine, 1 NC sur 33 (3,03%) ;
- pour le Cisplatine, 1 NC sur 33 (3,03%) ;
- pour la Ggemcitabine, 2 NC sur 33 (6,06 %) ;
- pour l'Irinotecan, 9 NC sur 33 (27,27%) ;
- pour l'Oxaliplatine, 17 NC sur 33 (51,51%).

Au total, 330 échantillons ont été testés avec l'automate Druglog®. L'Epirubicine n'a pas pu être testée par l'ICO qui prépare des solutions pures directement en seringues.

Concernant les résultats obtenus avec l'automate Druglog®, 44,2% (146/330) des échantillons sont conformes en particulier pour l'Epirubicine et le Paclitaxel. Vingt et un pourcents (69/330) des erreurs relatives sur la concentration sont comprises dans l'intervalle [10-15%] et 33,3% (110/330) sont supérieures à 15% :

- pour le Paclitaxel, 34 NC sur les 179 résultats non conformes (19%) ;

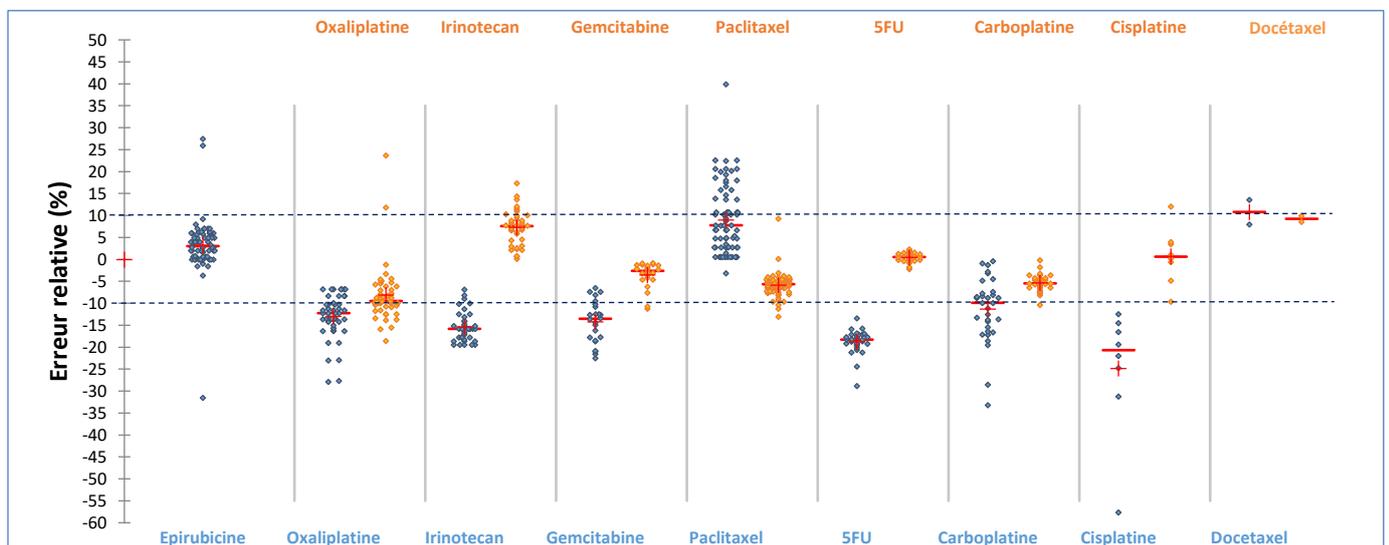
- pour le 5FU, 29 NC sur les 179 résultats non conformes (16,2%) ;
- pour le Carboplatine, 15 NC sur les 179 résultats non conformes (8,38%) ;
- pour le Cisplatine, 8 NC sur les 179 résultats non conformes (4,47%) ;
- pour la Gemcitabine, 19 NC sur les 179 résultats non conformes (10,60%) ;
- Pour l'Irinotecan, 35 NC sur les 179 résultats non conformes (19,55%) ;
- Pour l'Oxaliplatine 35 NC sur les 179 résultats non conformes (19,55%) ;
- Pour le Docétaxel 1 NC sur les 179 résultats non conformes (0,55%) .

2.3.2. Distribution des résultats

La distribution des erreurs relatives sur la concentration est représentée par un scattergram sur la figure 31.

Une représentation idéale doit avoir une distribution faiblement étendue, centrée sur 0 et de petites valeurs extrêmes. Sur le graphique, la médiane est représentée par une ligne rouge et moyenne par la croix rouge.

Figure 31 : Représentation scattergram des erreurs relatives observées par les deux systèmes de contrôle



Légende :
◆ Druglog®
◆ QCRx®

Pour l'automate QCRx®, nous observons une faible dispersion pour le 5FU, le Carboplatine, le Docétaxel, le Paclitaxel et la Gemcitabine, et une dispersion plus importante concernant l'Oxaliplatine, l'Irinotecan, le Cisplatine signe d'une moins bonne homogénéité des résultats.

Les erreurs relatives moyennes sur la concentration mesurée sont inférieures à 10% pour l'ensemble des agents thérapeutiques : 6,09%; 7,31%; 3,45%; 0,89%; 9,61%; 5,16%; 4,47%; 9,23% respectivement pour le Paclitaxel, l'Irinotecan, la Gemcitabine, le 5FU, l'Oxaliplatine, le Carboplatine, le Cisplatine et le Docétaxel.

La valeur extrême est de + 23,67% pour un échantillon d'Oxaliplatine.

Les écarts type et les intervalles de confiance sur les erreurs relatives sont tous inférieurs à 5% et confirme la faible dispersion des résultats (tableau 16).

Tableau 16 : Erreurs relatives sur les concentrations attendues avec l'automate QCRx®

QCRx®					
	Nb échantillons mesurés	Erreur moyenne %	Erreur médiane %	Ecart type %	IC norm. 95% %
5FU	29	0,9	0,5	1	0,4
Carboplatine	33	5,2	5,5	1,9	0,7
Gemcitabine	24	3,5	2,6	2,8	1,1
Irinotecan	39	7,3	7,6	3,9	1,2
Oxaliplatine	48	9,6	9,5	6,4	1,8
Paclitaxel	77	6,1	5,7	2,6	0,6
Cisplatine	8	4,5	3,7	4,0	2,8
Docétaxel	2	9,2	9,2	0,7	1,0

Légende :

 ≤ 5 %  ≤ 10%  > 10%

Concernant le système Druglog®, les ER sur l'Epirubicine présentent une faible dispersion avec trois valeurs extrêmes probablement liées à un problème d'homogénéisation des préparations.

Les autres molécules présentent des résultats largement excentrés de 0 avec peu d'homogénéité. La dispersion étendue des résultats est confirmée par des écarts type plus importants que pour l'automate QCRx® allant jusqu'à 13,6% pour le Cisplatine. Les erreurs relatives moyennes sur les concentrations mesurées sont supérieures à 10% sauf pour le Paclitaxel qui présente une ER_{moy} de 9% (tableau 17). Les valeurs extrêmes sont plus étendues, jusqu'à - 52,63% pour le Cisplatine.

Tableau 17 : Erreurs relatives sur les concentrations attendues avec l'automate Druglog®

Druglog®					
	Nb échantillons mesurés	Erreur moyenne %	Erreur médiane %	Ecart type %	IC norm. 95% %
5FU	29	18,8	18,3	2,7	1,0
Carboplatine	33	11,3	9,3	7,2	2,5
Gemcitabine	24	14,2	13,5	4,7	1,9
Irinotecan	39	15,4	15,8	3,3	1,0
Oxaliplatine	48	13,1	12,3	5,0	1,4
Paclitaxel	77	9,0	7,8	6,9	1,3
Cisplatine	8	24,8	20,7	13,6	9,4
Docétaxel	2	10,8	10,8	2,8	3,9

Légende :

 ≤ 5 %
 ≤ 10%
 > 10%

Les intervalles de confiance à 95% indiquent que les deux automates sont capables de mesurer un résultat inférieur à 2,5% du résultat de l'erreur moyenne (sauf pour le Cisplatine). Dans l'exemple du Carboplatine, dans 95% des cas, l'automate Druglog® fournira un résultat quantitatif à $11,3\% \pm 2,5\%$ de la concentration attendue.

Pour certaines molécules, nous observons une distribution opposée entre les deux systèmes. En effet, l'automate Druglog® tend à sous-estimer les concentrations mesurées d'Irinotécan, de 5FU et de Cisplatine tandis que l'automate QCRx® tend à les surestimer, et inversement concernant le Paclitaxel.

2.3.3. Comparaison statistique

Les résultats statistiques du test de Mac Nemar sont présentés pour chaque molécule en annexe 4. Le tableau 18 présente le tableau de contingentement pour l'ensemble des molécules.

Tableau 18 : Tableau de contingence du test de Mac Nemar

		QCRx®	
		Conforme ER≤10%	Non conforme ER>10%
Druglog®	Conforme ER≤10%	29% (75/258)	2,7% (7/258)
	Non conforme ER>10%	58,2% (150/258)	10,1% (26/258)

Vingt-neuf pourcents des échantillons testés sont conformes avec les deux systèmes de contrôle, cependant, 58,2% des tests NC avec l'automate Druglog® sont conformes avec le QCRx®.

Les tests retrouvés NC par les deux automates représentent 10,1% des cas mais seulement 1,55% (4/258) des échantillons présentent une erreur relative sur la concentration $\geq 15\%$.

Le test de Mac Nemar effectué pour chaque molécule, conclue à l'hypothèse H_a c'est-à-dire à une différence significative en terme de proportion d'échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ entre les deux automates. Une des méthodes est donc plus performante que l'autre ($p < 0,0001$) au risque $\alpha = 0,05$.

Le test statistique de Mac Nemar confirme la supériorité de l'automate de contrôle QCRx®.

2.4. Discussion

La comparaison des résultats obtenus avec les deux méthodes de contrôle a permis de répondre à certaines hypothèses. La première concernait les potentiels problèmes d'homogénéisation des poches de chimiothérapies injectables avant prélèvement des échantillons pour analyse.

Quatre-vingt-sept pourcents des tests ont été conformes avec l'automate QCRx® et seulement 10,1% des tests étaient NC à la fois avec l'automate Druglog® et l'automate QCRx®. De plus, la majorité des échantillons de Paclitaxel étaient conformes avec le QCRx® (96%), malgré son caractère lipophile. Des variations des erreurs relatives pour une même concentration sont également retrouvées avec l'automate de contrôle QCRx® en annexe 4. Cependant, ces variations restent dans la limite du seuil de $\pm 10\%$ fixé.

Par conséquent, nous avons pu exclure cette hypothèse et valider notre procédure d'homogénéisation.

Nous avons pu également exclure la deuxième hypothèse concernant les éventuels problèmes de volumes de principe actif prélevés pour la préparation des poches de chimiothérapies. En effet, le

taux de conformité global des poches testées avec le QCRx® approche les 90% et s'élève à 98% lorsque l'on fixe de seuil de conformité à $\pm 15\%$ de la concentration cible. De plus, le double contrôle visuel était conforme lors de la préparation. Ces résultats confirment la conformité du processus de fabrication des poches de chimiothérapies injectables à l'HPCN.

Enfin, les performances de l'automate Druglog® dans le contrôle des chimiothérapies peuvent être remises en cause. En effet, seulement 44,5% des échantillons sont conformes avec cet automate. De plus, les erreurs relatives moyennes sur la concentration s'étendent jusqu'à 25% contre 10% au maximum pour le QCRx®.

La distribution des résultats est beaucoup plus étendue avec l'automate Druglog® et même opposée à celle du QCRx® pour certaines molécules.

Si les problèmes d'identification rencontrés avec l'automate Druglog® à l'HPCN peuvent facilement s'expliquer par le manque de spécificité de la détection et par l'absence d'absorption dans l'UV-visible pour certaines molécules, les problèmes de quantification sont plus difficilement interprétables. En effet, pour toutes les technologies de spectroscopie associant l'UV-visible (UV/FT-IR, UV/Raman), la quantification des échantillons s'effectue majoritairement dans le domaine de l'UV-visible. Alors, comment expliquer de telles différences de performances entre les deux automates ? Pour répondre à cette question, nous nous sommes intéressés de plus près au fonctionnement des deux automates.

L'automate QCRx® combine à la fois la spectroscopie UV-visible et la technologie Raman, permettant une discrimination plus fine des molécules [101,104]. La quantification des échantillons s'effectue après sélection des zones spectrales auxquelles les absorbances seront mesurées. La sélection de ces zones consiste à isoler les bandes spectrales pour lesquelles les écarts d'absorbance entre les points de la gamme sont les plus importants (variance maximale). Les concentrations théoriques sont corrélées de façon optimale avec les niveaux d'absorbance des différents points de la gamme (corrélation maximale).

L'automate QCRx® peut être fourni avec une base de travail suffisamment riche (bibliothèque et étalonnages correspondants) pour pouvoir démarrer directement le contrôle terminal des préparations. En effet, une bibliothèque de 40 molécules de chimiothérapies, anticorps et antibiotiques est disponible. De plus, il permet de créer des gammes d'étalonnage en réalisant automatiquement une série de dilutions à partir d'une solution mère de concentration définie. Pour chaque molécule, 10 points de gammes peuvent être réalisés correspondant à des dilutions croissantes (1/50^{ème}, 1/20^{ème}, 1/10^{ème}, 1/5^{ème}, 1/4, 1/3, 1/2 et 1/1,5). Un rinçage de l'aiguille et de la seringue de

prélèvement est prévu pour augmenter la précision des dilutions. Le logiciel est ensuite capable de calculer automatiquement des paramètres de la droite d'étalonnage (équation de la droite, coefficient de corrélation, indice de performance) et de valider la calibration. Après l'enregistrement des spectres de références dans la librairie, des bandes spectrales sur lesquelles la discrimination va être réalisée sont définies. Lorsque la librairie ne permet pas de différencier toutes les molécules, une librairie spécifique doit être créée permettant un second niveau d'identification. Ces librairies spécifiques permettent de choisir une ou plusieurs bandes spectrales supplémentaires par rapport à la zone définie dans la librairie générique. Celles-ci se situent généralement sur les spectres Raman.

Ainsi, dans les études récentes [104,106] sur l'analyseur QCRx®, plusieurs librairies spécifiques ont été créées pour différencier le Cyclophosphamide et l'Ifosfamide, les anthracyclines (6 bandes spectrales) et les anticorps monoclonaux. Un 3^{ème} niveau s'est révélé nécessaire pour différencier le Bévacicumab et le Trastuzumab.

Un protocole est ensuite créé pour chaque molécule afin de faire le lien entre l'identification et la quantification. Chaque étalonnage est donc ajouté à la molécule identifiée.

Pour l'automate Druglog®, l'identification des échantillons est effectuée uniquement dans le domaine de l'UV-visible sur un seul spectre par molécule contrairement aux différents niveaux d'identification proposé par l'automate QCRx®.

La quantification s'effectue à une longueur d'onde de mesure automatiquement sélectionnée par le logiciel pour chaque échantillon et non par sélection préalable de zones spectrales comme pour l'automate QCRx®.

La concentration est par la suite estimée par extrapolation linéaire entre deux points de calibration consécutifs.

Les différences en termes de fonctionnement et technologie entre les deux automates pourraient peut-être expliquer les problèmes d'identification croisée et de quantification identifiés lors des tests en routine avec l'automate Druglog®.

Discussion

Le contrôle analytique des préparations de chimiothérapies injectables s'est beaucoup développé depuis la publication des BPP. La spectroscopie UV-visible seule ou couplée à la technologie Raman a montré sa performance dans l'identification et la quantification de molécules absorbantes dans l'UV-visible. Plusieurs études ont en effet montré les capacités des automates Multispec®, QcRx® de l'UV au spectre IR et Raman pour l'identification et la quantification des molécules utilisées en oncologie. Pour autant, les résultats de notre étude concernant l'automate Druglog® sont décevants et nécessitent d'être comparés aux autres études publiées sur l'automate.

1. L'automate Druglog® dans la littérature

Dans la littérature, aucun article n'a actuellement été publié sur les performances de l'automate Druglog® mais trois communications affichées et un mémoire de Master en pharmacie ont été réalisés par différents établissements.

En 2015, A.Exquis et son équipe de recherche en pharmacie hospitalière et clinique aux hôpitaux de Genève, évaluent l'automate Druglog® pour le contrôle qualité des chimiothérapies produites en pharmacie hospitalière [108]. Treize molécules ont été présélectionnées pour des analyses avec Druglog® : l'Irinotécan, l'Oxaliplatine, le Carboplatine, la Gemcitabine, l'Etoposide phosphate, la Doxorubicine, l'Epirubicine, le Docétaxel, le Paclitaxel, le 5-Fluorouracile, l'Ifosfamide, le Cyclophosphamide et le Cisplatine.

En 2017, deux communications affichées sont présentées au congrès de la SFPO et Hopipharm : Farhat.W et al [116] au CHU de Timone à Marseille, évalue le système de contrôle analytique Druglog® pour le contrôle de 11 molécules de chimiothérapies en routine (Carboplatine, Cisplatine, Paclitaxel, Doxorubicine, Etoposide, Gemcitabine, Cytarabine, Vincristine et Cetuximab) sur 265 échantillons tandis que le CHU de Lille [117,118] évalue son utilisation pour le contrôle des préparations parentérales au bloc opératoire et aux soins intensifs.

Enfin en mai 2018, l'équipe pharmaceutique du CHU de Reims [119] teste sur un total de 46 échantillons son utilisation sur 5 molécules (Bendamustine, Oxaliplatine, Cisplatine, Etoposide, 5FU) pour la qualification du personnel dans une unité de préparation des chimiothérapies.

Une étude est actuellement en cours au CHU de Montpellier pour évaluer les performances de l'automate dans le contrôle des chimiothérapies en routine.

1.1. Calibration de l'automate Druglog®

Les méthodologies de calibration de l'automate des différentes études reposent principalement sur l'utilisation de standard de validation et de contrôles qualité comme utilisé pour la calibration de l'automate à l'HPCN. Dans l'étude des HUG une étape de validation analytique est faite selon la démarche de la SFSTP. Cela comprend le contrôle de la calibration au moyen des standards de validation et le calcul du profil d'exactitude pour chaque substance.

La calibration est également contrôlée après deux mois d'utilisation de l'automate. Le CHU de Lille reprend la même méthodologie de calibration de l'automate pour le contrôle des préparations au bloc opératoire. L'étalonnage est effectué à partir de trois solutions mères (SM). Pour chacune, sont réalisés les standards d'étalonnage. Chaque solution étalon (SE) est donc préparée en triplicat. L'automate fusionne les trois tracés d'une concentration donnée afin d'obtenir un tracé moyen d'étalonnage pour chaque SE. Pour la validation de la méthode, chaque jour, trois autres SM sont réalisées. Afin de valider l'étalonnage, des points de contrôles qualité sont réalisés entre deux SE. Chaque CQ est lu trois fois, afin d'obtenir une concentration moyenne. Cette étape de validation est réalisée sur trois jours. Le CHU de Timone utilise également plusieurs CQ placés entre les points de gammes pour s'assurer de la répétabilité et de l'exactitude des résultats, cependant, la méthodologie utilisée pour la validation des gammes n'est pas précisée de même dans l'étude réalisée par le CHU de Reims. L'évaluation de l'appareil de dosage est réalisée sur trois jours et comprend la sélection des molécules et des gammes d'étalonnages ainsi que 42 tests en routine.

Les paramètres de justesse et répétabilité des gammes d'étalonnages préparées à l'HPCN selon l'ICH, ont présenté des résultats comparables à ceux retrouvés par les HUG qui montrent que le système a été capable de doser 10 molécules sur 13 avec des erreurs inférieures à 10% pendant la calibration. Dans cette étude, l'intervalle de tolérance a été fixé à 15% selon les profils d'exactitude obtenus, sauf dans le cas de la Gemcitabine (20%). Cependant, l'Ifosfamide, le Cyclophosphamide et le Cisplatine n'ont pas pu être calibré du fait d'une absorption insuffisante entre 225nm et 800nm pour une analyse avec l'automate Druglog® [108]. Il en est de même avec le 5-FU, Cyclophosphamide et le Cetuximab qui présentent une précision non acceptable dans l'étude du CHU de Timone [116].

Sur les 26 molécules initialement envisagées pour le contrôle des médicaments injectables à risques dans les blocs opératoires et soins intensifs, cinq n'ont pas pu être calibrées dans les conditions actuelles de paramétrage de l'appareil : pour deux d'entre-elles lié au manque d'absorption en UV (acide tranexamique, héparine sodique), deux autres (céfoxitine et céfazoline) pour profils d'exactitude non valides, pour la cinquième du fait de la trop grande variabilité de réponse inter-lots du mélange pipéracilline / tazobactam [117]. Pour les molécules validées, les biais étaient compris entre 0,00% et 7,16%, la répétabilité entre 0,22% et 5,05%, la fidélité intermédiaire entre 0,31% et 4,37% ; avec une erreur totale comprise entre 0,53% et 8,44%. Pour trois spécialités (morphine, insuline, kétamine), la plage de longueurs d'onde sélectionnable pour les calculs de concentrations par l'automate a dû être réduite à une certaine plage de longueurs d'ondes comme pour le problème que nous avons rencontré lors de la calibration du Cisplatine à l'HPCN.

Concernant le paramètre de linéarité, aucune donnée précise n'est retrouvée dans les publications précédemment citées. Dans notre étude, les coefficients de corrélation des droites de régression étaient tous supérieurs à 0,999 pour l'automate QCRx®. Pour l'automate Druglog®, ces r^2 ont variés de 0,9593 à 0,9862 respectivement pour l'Irinotecan et le Carboplatine. Ces différences nous amènent à nous interroger sur la linéarité des gammes d'étalonnage obtenues avec l'automate Druglog®. La calibration de l'automate Druglog® est chronophage et complexe. En effet, tous les points de calibration doivent être préparés manuellement sans validation de paramètres de calibration par le système (linéarité, répétabilité...). Les données de calibration ne peuvent pas être extraites du logiciel par l'utilisateur, à aucun moment le manipulateur ne peut agir ou exploiter les données de la réponse primaire. La validation de la méthode de dosage de Druglog® ne peut se faire qu'à l'aide du fabricant ou directement sur les résultats interprétés c'est-à-dire sur la concentration affichée par l'automate. Seules les données de précision sur chaque quantité testée permettent alors de valider la gamme. Ainsi pour garder une précision maximale des résultats, il est nécessaire de choisir des points de gamme rapprochés les uns des autres pour conserver une linéarité maximale lors de l'extrapolation linéaire du dosage.

Les coefficients de corrélation des droites de régression obtenues avec l'automate Druglog® restent en revanche proches de 1 et ne permettent probablement pas d'expliquer les problèmes de performances quantitatives identifiées lors des tests en routine à l'HPCN.

1.2. Performances qualitative et quantitative de l'automate Druglog®

Les performances qualitatives de l'automate évaluées à l'HPCN, présentent des identifications croisées entre molécules de structures proches (Paclitaxel et Docétaxel). Ce problème est rencontré également par le CHU de Lille lors de la calibration des molécules de cefotaxime/ceftriaxone, lidocaïne/ropivacaïne/carbocaïne malgré la diminution des pourcentages de similitude autorisés pour l'identification par l'automate Druglog®. Aux HUG, le système n'a pas été capable de différencier la Doxorubicine et l'Epirubicine avec certitude lors de la calibration. Sur les tests réalisés en routine par l'équipe du CHU de Timone, seul le Paclitaxel et la Doxorubicine sont identifiés à 100% par l'automate. Le pourcentage de reconnaissance varie de 99 à 95% pour la vincristine et est inférieur à 95% pour les autres molécules (Carboplatine, Cisplatine, Etoposide, Gemcitabine, Cytarabine).

Ce manque de spécificité de la détection entre molécules de structures proches et la non détection de certaines molécules anticancéreuses n'absorbant pas le rayonnement UV-visible sont des limitations incontournables de l'automate retrouvées par toutes les équipes.

Ce phénomène risque de devenir de plus en plus récurrent et fastidieux au fur et à mesure de l'incrémentation de nouvelles spécialités dans la banque de données. Une automatisation des restrictions de plages de longueurs d'onde pour les calculs de concentration ou d'adaptation des pourcentages de similitude pour l'identification des spécialités semble nécessaire à long terme.

De plus, des précautions sont à prendre en cas de changement de marché. Les excipients utilisés dans la nouvelle formulation galénique pourraient différer de la spécialité enregistrée dans l'automate, modifiant ainsi le tracé et nécessitant une nouvelle calibration. Ainsi, en cas de changement de marché des spécialités disponibles à l'hôpital, une vérification de la validité de la calibration avec la nouvelle spécialité sera nécessaire.

Concernant les performances quantitatives, les résultats obtenus lors de notre étude ne sont pas concluants et ne correspondent pas aux données disponibles de la littérature pour d'autres automates de contrôle. Les potentiels problèmes liés à notre processus de fabrication ont été écartés par l'étude de comparaison des résultats avec une autre méthode de contrôle qui confirme la conformité des poches de chimiothérapies préparées à l'HPCN ainsi que la bonne homogénéité des préparations. Pendant la campagne de comparaison des automates, le taux de NC des tests était proche des 55% lors du contrôle par l'automate Druglog®. Ce taux semble relativement élevé en regard des taux de NC retrouvés par les autres études testant l'automate. En effet, l'étude du CHU de Reims relève 29% (12/46) de NC (>10%) lors des tests effectués,

plus particulièrement avec l'Oxaliplatine diluée dans le G5%. Il suppose un biais de dosage lié aux différentes polymérisations du glucose variant selon les lots et les volumes des poches. D'autres tests NC sont retrouvés avec le 5FU, l'Etoposide et la Bendamustine.

Cependant, sur les 159 tests effectués par les HUG sur 10 molécules, le taux de dosage NC (>15%) est de 1,3% sur l'ensemble des analyses. Si la précision des dosages de Doxorubicine réalisés par le CHU de Timone à Marseille est supérieure à 95%, elle diminue pour la vincristine et le Carboplatine et devient inférieure à 90% pour les autres molécules (Paclitaxel, Cisplatine, Carboplatine, Etoposide, Gemcitabine, Cytarabine). Les disparités concernant les résultats quantitatifs obtenus par les différentes études sont difficilement interprétables. En effet, les méthodologies utilisées pour la préparation des gammes d'étalonnage pour la calibration ne sont pas toujours détaillées, les molécules testées ne sont pas identiques et le nombre d'échantillons testés variables (46 à plus de 1000 tests dans notre étude) rendant les résultats plus ou moins représentatifs. Pour une même molécule, par exemple le 5FU, l'équipe des HUG valide les 15 échantillons testés tandis que celle du CHU de Timone ne peut tester la molécule faute de précision acceptable lors de la calibration.

Ce constat nous amène à nous interroger davantage sur les performances de l'automate Druglog®, question également soulevée lors de la campagne de comparaison des automates Druglog® et QCRx® qui a confirmé la supériorité de l'automate QCRx® dans le contrôle des préparations de chimiothérapie.

Par ailleurs, elle a permis de mettre en avant certains points forts et points faibles de l'automate Druglog®, également identifiés par les équipes ayant testé l'automate [108,116,118,119].

2. Forces et faiblesses de l'automate Druglog®

Les forces et les faiblesses de ce nouvel automate de contrôle décrites par les études précédemment citées peuvent être discutées selon plusieurs critères.

2.1. Facilité d'utilisation

Le spectrophotomètre Druglog® est considéré comme étant relativement simple à utiliser. Cet automate peut être rapidement pris en main par un personnel non spécialisé [108]. Son utilisation intuitive est confirmée et adaptée dans le cadre d'une pratique courante dans les unités de soins et ne nécessite pas de formation particulière [117].

Néanmoins, sa calibration nécessite une bonne connaissance du principe de fonctionnement et devient fastidieuse si une large gamme de concentrations est utilisée [117].

2.2. Rapidité d'analyse

Elle a été mesurée par les HUG pour vingt préparations. Le temps total pour une préparation, c'est-à-dire le temps de prélèvement en isolateur plus le temps d'analyse et de traitement des résultats, a été évalué en moyenne à 2 min pour une préparation diluée dans le NaCl 0,9% et à 2,5 min pour celles diluées dans le G5%. Le traitement du résultat demande de calculer manuellement ou à l'aide d'un fichier Excel® la concentration cible à partir de la fiche de fabrication, de noter le numéro de lot, le nom de la molécule et les résultats d'analyse. Un traitement informatisé permettrait donc d'améliorer la rapidité. En effet, la durée de l'analyse est en elle-même très courte, car les deux mesures (une pour la référence et une pour l'échantillon) sont quasi instantanées (2 à 3 secondes).

Sa rapidité d'analyse est donc compatible avec un contrôle analytique libérateur et n'impacterait pas significativement le délai de mise à disposition des préparations aux services de soins.

De plus, 67% de la production des chimiothérapies à l'HPCN étant réalisée en dose standard, le contrôle par l'automate Druglog® pourrait s'effectuer à chaque campagne de fabrication et n'impacterait donc pas du tout le délai de mise à disposition des préparations pour le patient.

2.3. Sécurité

Elle a été globalement perçue comme étant plutôt insatisfaisante lors des manipulations par les opérateurs des HUG [108]. Leurs remarques concernent notamment le risque de contamination de l'isolateur à cause de l'instabilité des cuvettes de mesures, de leur étroitesse et de la nécessité de placer un bouchon alors qu'elles sont ouvertes et remplies de chimiothérapie. Ce risque de contamination à la fois du personnel et de l'environnement est souvent retrouvé lors de l'utilisation d'un contrôle analytique terminal. L'équipe de la pharmacie de l'hôpital Henri Mondor à Paris, a évalué par des techniques simples, la présence ou l'absence de contamination par les molécules de chimiothérapie au niveau de leur analyseur Multispec® et la quantification après 6 mois de fonctionnement. Ils concluent à une contamination évidente essentiellement au niveau du site d'injection sur la cuvette, mais aussi sur l'appareil lui-même [120].

Pour pallier ce problème, les fabricants de l'automate Druglog® ont mis au point un nouveau système Luer-Lock sur la cuvette, permettant de prélever, analyser puis récupérer l'ensemble de la préparation à injecter. Celles-ci n'ont cependant pas pu être testées pendant ce travail.

Concernant la sécurité en terme de traçabilité, les résultats ne peuvent actuellement pas être reliés au logiciel informatique utilisé pour la préparation des chimiothérapies et prédispose donc aux erreurs de calcul et retranscription. Les conséquences d'une erreur lors du calcul de la concentration peuvent être le rejet d'une préparation conforme (faux positif) ou l'acceptation d'une préparation non-conforme (faux négatif). L'élaboration d'une interface informatique entre le logiciel de préparation et celui de l'automate permettrait donc également une sécurisation du processus de contrôle.

Un autre risque non-négligeable est l'interversion d'échantillons. En effet, les cuvettes ne sont pas étiquetables en raison du faisceau de lumière UV qui doit pouvoir les traverser pendant les mesures. C'est pourquoi toutes les analyses doivent être faites au fur et à mesure de chaque préparation. Un moyen d'identification compatible avec l'appareil d'analyse devra être recherché.

2.4. Charge de travail

Comme en témoignent les différences d'appréciation plutôt marquées des opérateurs des HUG, la charge de travail supplémentaire est perçue très différemment selon les personnes. Cependant, les réponses les plus fréquentes montrent que celle-ci est globalement jugée acceptable par le personnel [108].

Le temps pour calibrer l'appareil et pour passer les standards de validation des dix molécules a été évalué à une journée complète avec deux personnes par les HUG. Ce temps paraît relativement court dans la mesure où la méthode de calibration utilisée nécessite une répétition des contrôles sur plusieurs jours afin de valider les gammes d'étalonnage. Ce temps n'a pas été évalué dans notre étude mais la méthodologie que nous avons utilisée a nécessité plusieurs jours de calibration par molécules. De plus, la calibration s'est avérée fastidieuse à certains moments, notamment en raison de la nécessité d'interpréter les résultats de calibration. En effet, cette interprétation n'est pas réalisable par le logiciel lui-même. Ce constat est également soulevé par l'équipe de Lille qui conclue à la difficulté de déployer largement l'automate dans les unités de soins tant que le logiciel ne peut effectuer l'analyse de la calibration [117].

2.5. Intérêt

L'intérêt de l'automate Druglog® peut être remis en question comme pour toutes les méthodes analytiques invasives. En effet, les préparations réalisées en seringues, en pompes ou diffuseur ne peuvent être contrôlées du fait de leur trop faible volume et de l'absence de site de prélèvement. Le volume nécessaire de solution à prélever dans la préparation à analyser est de 1ml, représentant respectivement 2%, 1%, 0,4%, 0,2%, 0,1% des poches de 50ml, 100ml, 250ml, 500ml et 1000ml. Il peut paraître négligeable mais si un second prélèvement est nécessaire, jusqu'à 4% du volume de la poche peut être prélevé.

En 2017, Chouquet et *al.* montrent les limites d'une méthode analytique (QCRx®) pour le contrôle des préparations de chimiothérapie pédiatriques [104]. Des faibles doses prescrites découlent 2 problématiques : le volume de principe actif prélevé et la concentration finale de la préparation. Le prélèvement d'échantillons n'est pas réalisé si le volume de la poche est inférieur à 20ml. Nardella et *al.* fixent cette limite aux poches dont le volume n'excède pas 50 ml [102]. De plus, la majorité des NC obtenues lors du contrôle de préparations pédiatriques sont liées au manque de sensibilité de l'automate pour les faibles concentrations.

Depuis quelques années, une méthode analytique non invasive basée sur la technologie Raman semble prometteuse pour le contrôle qualitatif et quantitatif des préparations directement à travers le contenant [82,121-124].

Une autre limite des méthodes analytiques de contrôle par spectroscopie UV, est la difficulté d'analyse des molécules n'absorbant pas ou peu dans le domaine de l'UV-visible. Une minorité de molécules de chimiothérapie ne peut donc pas être analysée par cette méthode (exemple : Cyclophosphamide, Ifosfamide, Cisplatine). De plus, les molécules à spectres proches, ne peuvent pas être identifiées spécifiquement par l'analyse UV-visible. D'autres techniques basées sur les temps de rétention des molécules (HPLC/UV) ou sur les spectres IR ou Raman peuvent être utilisées pour discriminer ces molécules [58,101,125,126]. Cette même difficulté est rencontrée avec les anticorps monoclonaux, de plus en plus utilisés dans la prise en charge des patients atteints de cancer. En effet, ce sont des protéines qui présentent des spectres similaires en spectrophotométrie UV. L'automate Druglog® n'est donc actuellement pas adapté au contrôle des anticorps monoclonaux.

Bazin et *al.* réussissent à identifier et doser sept anticorps différents avec 100% de reconnaissance et une méthode de dosage exacte et précise (respectivement 6,0 et 8,1%) à l'aide de l'automate Multispec® [79] par l'IR.

Mais cette discrimination entre anticorps est liée davantage à la formulation des excipients de chaque anticorps qu'à leur structure primaire, la structure secondaire ne pouvant être évaluée en raison de l'absorption de l'eau à 1650 cm^{-1} . Le QCRx® permet également le contrôle des anticorps grâce à la création de bibliothèques spécifiques relatives aux spectres Raman des molécules [106]. Plus récemment, Jaccoulet et *al.* utilisent pour la reconnaissance de trois anticorps (Bévacizumab, Infliximab, Rituximab) la spectroscopie UV en dérivée seconde avec la technique FIA/HPLC couplée à une méthode d'appariement par les moindres carrés [73].

2.6. Coût économique

Le concept « pay per use » développé par les fabricants de l'automate Druglog® permet de s'affranchir de l'achat de la machine et d'adapter les coûts au plus près de l'activité de production. Chaque échantillon contrôlé peut coûter 0,78€ à 0,98€ selon le type cuvette utilisée. Si l'on considère pouvoir contrôler l'ensemble des molécules testées dans notre étude (55% de la production annuelle), le coût annuel du contrôle des échantillons serait compris entre 14 250€ et 17 900€, hors coût de maintenance de l'automate. Concernant le coût en personnel, la facilité d'utilisation de l'automate en routine et sa rapidité d'analyse pourrait permettre d'effectuer le contrôle directement par les préparateurs en pharmacie si celui-ci pouvait être placé sous l'isolateur ou dans la hotte à flux laminaire. En revanche, le coût nécessaire à la calibration de l'automate ne peut être négligé à la fois en terme de temps pharmacien et de consommables. Le coût pour réaliser la calibration et valider les gammes d'étalonnage des 9 molécules, s'est élevé à 1800€. Cependant, les molécules sélectionnées pour la calibration ne sont pas les molécules les plus onéreuses, ainsi ce coût est à évaluer en amont et pourrait être bien supérieur. Le temps de calibration n'a pas été évalué dans notre étude mais Bazin et *al.* ont évalué à 3 mois temps complet pour calibrer 40 molécules avec l'automate QCRx® par un technicien formé [58].

Par comparaison aux autres méthodes de contrôle des chimiothérapies, le concept pay per use de l'automate Druglog® reste très intéressant et place cet automate dans les moins chers du marché avec la technique gravimétrique. En effet, les automates de contrôle basés sur les techniques de spectroscopies (UV/FT-IR ou UV/Raman ou Raman) sont actuellement les plus onéreux [58]. Nardella et *al.* estiment à environ 90 000 € l'achat de l'automate QCRx® et environ 12€ par prélèvement (consommables et technicien compris) [102]. Les techniques HPLC sont moins coûteuses mais nécessitent beaucoup plus de temps de développement des procédures analytiques. Dans l'étude comparative des méthodes analytiques de contrôle des préparations de

chimiothérapies de Bazin et *al.* en 2015 [58], l'analyse SWOT classe le coût des méthodes HPCL/FIA et gravimétrie parmi les forces et celles des techniques UV/IR, UV/Raman et Raman parmi les faiblesses des automates.

Le concept du Druglog® est donc intéressant pour sa simplicité d'utilisation, sa rapidité d'analyse et son concept économique. Cependant, le système actuel souffre de plusieurs faiblesses qui le rendent actuellement peu adapté pour contrôler les préparations de chimiothérapies. Les points à améliorer concernent la traçabilité des échantillons, la possibilité d'une interface avec les logiciels de prescription, le traitement des résultats de calibration mais également les performances qualitatives et quantitatives de l'automate.

3. Perspectives

Bien que la comparaison des résultats concernant les études réalisées sur l'automate Druglog® s'avère difficile, le taux des préparations de chimiothérapie non-conformes obtenu lors des tests réalisés à l'HPCN semble relativement élevé.

Les divergences en terme de résultats obtenus lors des contrôles qualité de calibration et ceux des tests en routine, nous amène à penser que la méthodologie utilisée pour calibrer l'automate n'est peut-être pas représentative de notre processus de fabrication.

Une autre hypothèse peu probable pourrait être une interaction contenant-contenu lors de la calibration de l'automate ou avec la cuvette de prélèvement. Cependant, les cuvettes COC sont reconnues pour des analyses en UV, et le matériel utilisé pour la calibration n'a été que très peu en contact avec les solutions à analyser.

Après de nombreuses interrogations et discussions avec les fabricants, nous avons décidé de tester une nouvelle technique de calibration de l'automate plus proche de nos pratiques en routine. La calibration des neuf molécules a donc été réalisée en condition de production avec le même matériel que celui destiné à la préparation des chimiothérapies aux patients. Ainsi, pour chaque point de calibration pour une molécule donnée, une poche de chimiothérapie est préparée avec l'utilisation de spikes, de seringues graduées de 1ml jusqu'à 60ml, de poches de solvants de G5% et NaCl et de tubulures nécessaires à l'administration des chimiothérapies. Les points de calibration correspondent aux dosages des préparations les plus fréquemment prescrites à l'HPCN. Pour chaque molécule, une gamme d'étalonnage a été réalisée et testée directement en routine. Pendant 10 jours, 390 échantillons ont été ainsi contrôlés.

Les premiers résultats révèlent un taux d'erreur relative moyenne à seulement 6% sur l'ensemble des tests réalisés avec un intervalle qui s'étend de 2 à 9% respectivement pour l'Epirubicine et le Paclitaxel. Les erreurs relatives maximales sur la concentration varient de 4 à 49 % pour ces 2 mêmes molécules. Seuls le Paclitaxel et le Docétaxel ont présenté des problèmes d'identification croisées. Les autres molécules ont été identifiées correctement par l'automate.

Ces nouveaux résultats semblent prometteurs et les tests en routine méritent d'être poursuivis.

Conclusion

Pour conclure, ce travail nous a permis d'évaluer les performances de l'automate Druglog® en activité réelle de production.

L'opportunité de contrôler les préparations injectables en temps réel grâce à un nouvel automate est intéressante pour la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients. Le contrôle libératoire par le système Druglog® présente un intérêt certain d'autant plus que la majorité des préparations de chimiothérapies à l'HPCN sont fabriquées à l'avance. Il pourrait améliorer la fiabilité et la sécurité des préparations, grâce à la mise en place d'un contrôle-qualité analytique libératoire lors des campagnes de préparations des doses standardisées.

Cependant, quelques points restent à perfectionner pour une utilisation en routine.

Nous travaillons actuellement avec les fabricants pour corriger les erreurs d'identification et améliorer les résultats quantitatifs.

En parallèle, les tests en routine réalisés à la fois sur l'automate Druglog® et l'automate QCRx®, ont confirmé la validité du processus de fabrication des chimiothérapies à l'HPCN et ont permis de mettre en évidence les avantages et les faiblesses du nouvel automate.

Enfin, ce travail nous a amené à réfléchir à une autre technique de préparation des gammes d'étalonnage plus adaptée à la calibration de l'automate. Les premiers tests en routine suite à la nouvelle calibration confortent cette idée et ont également amené les fabricants à développer un module d'aide à la calibration de l'automate directement intégré dans le logiciel. Les calibrations effectuées nécessitent encore d'être validées par une méthodologie analytique pour évaluer la linéarité des gammes, la justesse, la précision et la répétabilité des dosages.

Néanmoins, les résultats des différentes études réalisées sur l'automate Druglog® mettent en évidence les limites de l'automate pour l'identification des molécules structurellement similaires et la quantification de certaines molécules. La spectroscopie UV-vis utilisée comme seule technique ne semble alors pas toujours adaptée au contrôle des préparations de chimiothérapie, notamment pour le contrôle des anticorps monoclonaux dont l'utilisation et le développement sont en plein essor depuis l'arrivée des immunothérapies dans l'arsenal thérapeutique.

Actuellement, l'automate Druglog® est utilisé uniquement pour le contrôle des préparations de ganciclovir au HUG et de certaines molécules couramment utilisées au bloc opératoire au CHU de Lille. Les performances de l'automate doivent encore être améliorées pour permettre le contrôle des préparations de chimiothérapies en routine.

Bibliographie

1. République Française. Code de la santé publique - Article L5126-5 [Internet]. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
2. République Française. 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) [Internet]. 2005 [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
4. République Française. Code de la santé publique - Article L5121-5 [Internet]. [cité 1 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
5. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann Occup Hyg.* nov 2003;47(8):681-5.
6. Power LA, Sessink PJM, Gesy K, Charbonneau F. Hazardous Drug Residue on Exterior Vial Surfaces: Evaluation of a Commercial Manufacturing Process. *Hosp Pharm.* 1 avr 2014;49(4):355-62.
7. Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract.* 1 mars 2003;9(1):15-20.
8. Taurin S, Kerjean G, Brouard A, Levron A. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d'une URCC. Congrès GERPAC; 2011.
9. Boufercha R, Martin F. Évaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques à l'hôpital de La Timone. *Serv Santé Au Trav.* mars 2011.
10. Verdun esquer C, Atge B, Videau N. Exposition du personnel des établissements de soin aux médicaments anticancéreux : de l'évaluation à la prévention. *Arch Mal Prof Environ.* 2017;78(6):523-34.
11. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health.* juin 1994;49(3):165-9.
12. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2007;13 Suppl:1-81.
13. Hon C-Y, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic Drug Contamination on the Hands of Employees Working Throughout the Hospital Medication System. *Ann Occup Hyg.* 1 juill 2014;58(6):761-70.

14. République Française. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État) [Internet]. [cité 1 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
15. République Française. Directive 2004/37/CE du Parlement européen et du Conseil concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail (sixième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE du Conseil) [Internet]. [cité 1 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
17. Conseil de l'Europe. Monographie "Préparations Parentérales" Pharmacopée Européenne 9ème Edition - Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/9e-edition-de-pharmacopee-europeenne>
18. Conseil de l'Europe. Monographie 2.6.1 "Essais de stérilité" Pharmacopée Européenne 9ème Edition - Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé. [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/9e-edition-de-pharmacopee-europeenne>
19. Banque de données en santé publique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr>
20. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 8 nov 2011;11:478.
21. Fyhr A, Akselsson R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. *Eur J Cancer Care (Engl)*. sept 2012;21(5):606-13.
22. 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*. 1 oct 2001;58(19):1835-41.
23. Markert A, Thierry V, Kleber M, Behrens M, Engelhardt M. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: Strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer*. 1 févr 2009;124(3):722-8.
24. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, et al. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer*. 1 déc 2005;104(11):2477-83.
25. Gruwez B, Penaud J-F, Lecante V, Lopez I, Dauphin A. Exemple d'analyse de processus de fabrication en pharmacotechnie hospitalière. *J Pharm Clin*. 23 nov 2001;20(3):145-8.
26. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci PWS*. juin 2001;23(3):102-6.

27. Martin F, Legat C, Coutet J, Bracco-Nolin C-H, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C, et al. Maîtrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance qualité. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2004;91(12):972-6.
28. Escoms MC, Cabañas MJ, Oliveras M, Hidalgo E, Barroso C. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. *Pharm World Sci PWS*. oct 1996;18(5):181.
29. Bordet F, Crauste-Manciet S, Brossard D. Analyse de préparations non conformes d'une unité de préparation de cytotoxiques. [Internet]. 2001 [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.synprefh.org/espace-congres/hopipharm>
30. Quach V, Hernando V, Combeau D, Brion F. Control evaluation of cytotoxic infusion preparations in isolator. *Proc Eur Assos Hosp Pharm* 2000; 61: abstract 55;
31. Cauchetier E. Evaluation d'un système qualité dans le secteur de la pharmacotechnie d'une pharmacie à usage intérieure [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Université de Chatenay-Paris 11; 2000.
32. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 avr 1997;54(8):904-12.
33. Sarfati L, Ranchon F, Vantard N, Schwiertz V, Gauthier N, He S, et al. SIMMEON-Prep study: SIMulation of Medication Errors in ONcology: prevention of antineoplastic preparation errors. *J Clin Pharm Ther*. févr 2015;40(1):55-62.
34. Delis B, Vigneron J, Sobalak N, Zenier H, Nicolas A. Contrôle analytique des préparations cytotoxiques : bilan de 7 ans d'activité et perspectives. *Pharm Hosp Clin - Vol 50 - N° 2 - P* 233-242. 16 juin 2015.
35. Chouquet T. Mise en place du contrôle analytique des préparations de chimiothérapies injectables pédiatriques sur automate QCPrep+ [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Université Paris Descartes; 2015.
36. Borget I, Laville I, Paci A, Michiels S, Mercier L, Desmaris R-P, et al. Application of an acceptance sampling plan for post-production quality control of chemotherapeutic batches in an hospital pharmacy. *Eur J Pharm Biopharm*. 1 août 2006;64(1):92-8.
37. 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*. 12 juill 2009;49(5):1213-20.
38. Watt S, Antier D, Jacques V, Grassin J. New program for quality control of cytotoxics manufactured in centralised unit. *J Pharm Clin*. 1 juill 2002;21:179-82.
39. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *Qual Saf Health Care*. oct 2010;19(5):29.
40. White R, Cassano-Piché A, Fields A, Cheng R, Easty A. Intravenous chemotherapy preparation errors: Patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study. *J Oncol Pharm Pract*. 1 févr 2014;20(1):40-6.

41. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 1 janv 2008;178(1):42-8.
42. République Française. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
43. Havard L, Bonan B, Huen J-M, Roche Y, Prognon P. Quality control in centralized cytotoxic reconstitution unit: Dream or reality? *STP Pharma Prat.* 1 mars 2005;15:148-60.
44. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. American Society of Health System Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 juin 2000;57(12):1150-69.
45. Facchinetti NJ, Campbell GM, Jones DP. Evaluating dispensing error detection rates in a hospital pharmacy. *Med Care.* janv 1999;37(1):39-43.
46. Gaba DM, Howard SK. Fatigue among Clinicians and the Safety of Patients. *N Engl J Med.* 17 oct 2002;347(16):1249-55.
47. Dawson D, Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature.* 17 juill 1997;388:235.
48. Stefl ME. To Err is Human: Building a Safer Health System in 1999. *Front Health Serv Manage.* 2001;18(1):1-2.
49. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, Combescure C, Falaschi L, Sadeghipour F, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* mars 2017;23(2):83-92.
50. Laplace Marie. Performande de l'outil Drugcam en activité réelle de production par la simulation [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. UFR de Pharmacie de Poitiers; 2016.
51. Lebel D, Thibault M, Bussièrès J-F. Asynchronous Validation and Documentation of Sterile Compounding in a Hospital Pharmacy. *Can J Hosp Pharm.* 2010;63(4):323-7.
52. Lebel D, Ponton M, Racine M-C, Bussièrès J-F. Application pratique de la télépharmacie pour les préparations stériles de médicaments. *Pharmactuel* [Internet]. 2008 [cité 15 oct 2018];41(1).Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/668>
53. O'Neal BC, Worden JC, Couldry RJ. Telepharmacy and bar-code technology in an i.v. chemotherapy admixture area. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 juill 2009;66(13):1211-7.
54. Moniz TT, Chu S, Tom C, Lutz P, Arnold A, Gura KM, et al. Sterile product compounding using an i.v. compounding workflow management system at a pediatric hospital. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 août 2014;71(15):1311-7.
55. Berthe A, Reisz E, Savet M, Rieutord A, et André Rieutord,. Les caméras prennent le relais. *Monit Hosp N° 207.* hôpital Robert-Debré, Paris 2008.

56. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. DrugCam®—An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. *Int J Pharm.* 11 avr 2016;502(1):198-207.
57. Henriquet M. Validation de l'identification des flacons d'essais cliniques par la méthode de contrôle Drugcam. Congrès SFPO. [Internet]. 2015 [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/communications-affichees/>
58. Bazin C, Cassard B, Caudron E, Prognon P, Havard L. Comparative analysis of methods for real-time analytical control of chemotherapies preparations. *Int J Pharm.* 15 oct 2015;494(1):329-36.
59. Terkola R, Czejka M, Bérubé J. Evaluation of real-time data obtained from gravimetric preparation of antineoplastic agents shows medication errors with possible critical therapeutic impact: Results of a large-scale, multicentre, multinational, retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* 1 août 2017;42(4):446-53.
60. Reece KM, Lozano MA, Roux R, Spivey SM. Implementation and evaluation of a gravimetric i.v. workflow software system in an oncology ambulatory care pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 févr 2016;73(3):165-73.
61. J. Descout, C. Grignon, S. Coulon, A. Dauphin. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français [Internet]. Service de pharmacie, unité centralisée de préparation des cytotoxiques, groupe hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul,; 2011 [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu>
62. Bourneton O, Aujoulat O. Production de chimiothérapies : dématérialisation de la fiche de fabrication couplée au contrôle gravimétrique. Congrès Hopipharm. [Internet]. 2013 [cité 3 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.hopipharm.fr/>
63. Kolsli M, Fouque J, Pichon F, Hurgon A, Escalup L. Validation of a dematerialized process coupled to a gravimetric control in process during cytotoxic compounding. Congrès GERPAC [Internet]. 2014 [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/congres-2014>
64. Bourget P, Paci A, Rey JB, Mercier L, Demirdjian S. Contribution of high-performance thin-layer chromatography to a pharmaceutical quality assurance programme in a hospital chemotherapy manufacturing unit. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV.* nov 2003;56(3):445-51.
65. Bourget P, Perello L, Demirdjian S. Place et spectre fonctionnel de l'HPTLC dans un programme d'assurance qualité pharmaceutique hospitalier. *Pathol Biol.* 1 févr 2001;49(1):86-95.
66. Bourget P, Perello L, Demirdjian S. [Role and functional spectrum of HPTLC in a hospital pharmaceutical quality control program]. *Pathol Biol (Paris).* févr 2001;49(1):86-95.
67. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Lagarce F. Comparison of Raman spectroscopy vs. high performance liquid chromatography for quality control of complex therapeutic objects: Model of elastomeric portable pumps filled with a fluorouracil solution. *J Pharm Biomed Anal.* 25 mars 2014;91:176-84.

68. Harvard L, Bonan. Huen J.M, Roche Y, Prognon P. Le contrôle de qualité en unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques : mythe ou réalité ? STP Pharma Pratiques 2005; 15 : 148-160.
69. 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. J Pharm Biomed Anal. 1 janv 2003;30(5):1603-10.
70. Beaupin C, Darmanaden R. Quality control in a centralized reconstitution unit of cytotoxic agents: Determination of etoposide using high-performance thin-layer chromatography. J Oncol Pharm Pract. 1 mars 1996;2:35-41.
71. Beaupin CM, Darmanaden R. Etoposide as a quality indicator. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 15 mars 1995;52(6):650.
72. Blain S. Analyse par injection en flux continu (FIA) [Internet]. 2006 [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/>
73. Jaccoulet E, Schweitzer-Chaput A, Toussaint B, Prognon P, Caudron E. Simple and ultra-fast recognition and quantitation of compounded monoclonal antibodies: Application to flow injection analysis combined to UV spectroscopy and matching method. Talanta. 1 sept 2018;187:279-86.
74. Camut A. Impact de la mise en place d'une méthode analytique de contrôle des préparations d'anticancéreux : l'expérience Messine. Congrès SFPO [Internet]. 2009 [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com>
75. Lelièvre B, Devys C, Daouphars M, Basuyau F, Leynia de la Jarrige P. Contrôles qualitatifs et quantitatifs des chimiothérapies avant administration. Congrès GERPAC [Internet]. 2007 [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu>
76. Jérôme A. Acquisition et mise en place d'un automate de contrôles analytiques des préparations injectables de cytotoxiques dans une unité de biopharmacie oncologique. Impact qualité et conséquences sur l'organisation de l'unité [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. [UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours]; 2009.
77. MultiSpec® : Description [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://engineering.purdue.edu>
78. Kuzzay MP, Maire A, Bousquet C, Respaud, Tournamille J-F, Antier D. Avantages et limites d'une analyse IRTF-UV. Congrès GERPAC [Internet]. 2009 [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu>
79. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M. [Reliable real-time analytical control of monoclonal antibodies chemotherapies preparations on Multispec automaton]. Ann Pharm Fr. mai 2010;68(3):163-77.
80. Icônes Services - Développement logiciel pour le domaine médical QCRx [Internet]. Icônes Services. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.icones-services.fr/>
81. Bourget P, Amin A, Moriceau A, Cassard B, Vidal F, Clement R. La Spectroscopie Raman (SR) : un nouvel outil adapté au contrôle de qualité analytique des préparations injectables en milieu de soins. Comparaison de la SR aux techniques CLHP et UV/visible-IRTF

- appliquée à la classe des anthracyclines en cancérologie. *Pathol Biol.* déc 2012;60(6):369-79.
82. Bourget P, Amin A, Moriceau A, Cassard B, Vidal F, Clement R. The Raman Spectroscopy (RS): A new tool for the analytical quality control of injectable in health settings. Comparison of RS technique versus HPLC and UV/Vis-FTIR, applied to anthracyclines as anticancer drugs. *Pathol Biol (Paris)*. déc 2012;60(6):369-79.
 83. 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 ? Congrès GERPAC [Internet]. 2010 [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu>
 84. 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. Congrès GERPAC [Internet]. 2009 [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu>
 85. Rey F, Milville H. Enquête sur les contrôles réalisés lors de la préparation des chimiothérapies. *Oncobretagne* [Internet]. 2014 [cité 3 mai 2018]. Disponible sur: www.oncobretagne.fr
 86. Berge-Bouchara C, Hergli M, Olivier E. Contrôle des préparations hospitalières et magistrales : quelles pratiques dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé. *Pharm Hosp Clin.* 1 déc 2016;52.
 87. Recommandations et Publications SFPO [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2015 [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/travaux-publications-sfpo/>
 88. Deldicque A, Bourhis M, Cadot C, Samdjee F, Pichard C. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies : quel choix pour un centre hospitalier général ? *Pharm Hosp Clin.* 1 mars 2016;51(1):85-6.
 89. Gaëlle Le Roch. Étude de faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéonumérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie a usage intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse [Internet] [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. [Toulouse]: Université de Bordeaux; 2016. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01411304>
 90. Rousselle Aline. Evaluation des performances d'un outil de sécurisation de la préparation des médicaments anticancéreux injectables : contrôle gravimétrique in-process couplé à un système d'identification des flacons par code DataMatrix [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Faculté de Pharmacie de Lille; 2017.
 91. Laurent Carrez. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies: double contrôle ou systèmes gravimétriques : Eléments de réponse par une étude de simulation [Internet] [Diplôme de Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière]. [Genève, janvier 2013]: Université de Genève; [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/mas>
 92. J. Michael Hollas. *Modern Spectroscopy*. 4th ed. Chichester. New York: Wiley; 2004.

93. Absorption et transmission atmosphériques. E-cours université de Paris [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://e-cours.univ-paris1.fr>
94. Spectroscopie [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.geowiki.fr/index.php?title=Spectroscopie>
95. L'analyse spectrale : UV-visible, IR et RMN - TS - Cours Physique-Chimie - Kartable [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.kartable.fr/ressources/physique-chimie/cours/l-analyse-spectrale-uv-visible-ir-et-rmn/22556>
96. Spectrophotometer. In: Wikipédia [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Spectrophotometer-fr.svg>
97. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology : ICH [Internet]. [cité 6 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality>
98. Commission SFSTP, P. Hubert, J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, N. Cohen, P.A. Compagnon, W. Dewé, M. Feinberg, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, L. Valat. Validation des procédures analytiques quantitatives : harmonisation des démarches Partie II - Statistiques - Editions de santé [Internet]. STP Pharma pratiques, volume 16 n°1; 2006 [cité 6 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.editionsdesante.fr>
99. Siavelis Armand. Analyse des différentes approches de validation de méthodes de dosage et proposition d'un guide de validation de méthode de dosage en pharmacie hospitalière [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Faculté de Pharmacie d'Angers; 2014.
100. Thompson M, Ellison SLR, Wood R. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). Pure Appl Chem. 2002;74(5):855.
101. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M. Implementation of real-time identification analysis and quantification of chemotherapies preparations with a Multispec(®) analyser. Ann Pharm Fr. janv 2014;72(1):33-40.
102. Nardella F, Beck M, Collart-Dutilleul P, Becker G, Boulanger C, Perello L, et al. A UV-Raman spectrometry method for quality control of anticancer preparations: Results after 18 months of implementation in hospital pharmacy. Int J Pharm. 29 févr 2016;499(1-2):343-50.
103. Dziopa F, Galy G, Bauler S, Vincent B, Crochon S, Tall ML, et al. A quantitative and qualitative method to control chemotherapeutic preparations by Fourier transform infrared-ultraviolet spectrophotometry. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. juin 2013;19(2):121-9.
104. Chouquet T, Benoit G, Morand K. Analytical Control of Pediatric Chemotherapy Preparations with a UV-Raman Automaton: Results After 18 Months of Implementation and Development of A Suitable Method for Low Volume Preparations. Pharm Technol Hosp Pharm. 2017;2(3):117-129.
105. Pharmacopée Européenne 9ème édition. Monographie 2.9.40. Uniformity of dosage units [Internet]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>

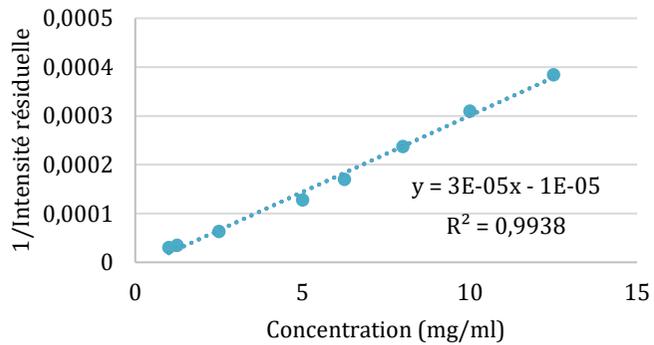
106. Perrin Cécile. Sécurisation du circuit des médicaments anticancéreux injectables par la mise en place d'un contrôle analytique terminal des préparations : expérience de la pharmacie du Centre Hospitalier Intercommunal Aix-Pertuis avec l'analyseur QC Prep+ [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Faculté de Pharmacie de Marseille; 2013.
107. Castagne V, Habert H, Abbara C, Rudant E, Bonhomme-Faivre L. Cytotoxics compounded sterile preparation control by HPLC during a 16-month assessment in a French university hospital: importance of the mixing bags step. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* sept 2011;17(3):191-6.
108. Alexandre Exquis. Evaluation d'un automate (spectrophotométrie UV) pour le contrôle qualité des chimiothérapies produites en pharmacie hospitalière. Travail personnel de recherche, Master en Pharmacie, Université de Genève; 2015.
109. Novacq Mélody. Contrôle qualité des préparations injectables d'anticancéreux par un automate de dosage analytique: mise en oeuvre, limites d'utilisation et impacts sur le système qualité [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Université Claude Bernard-Lyon; 2010.
110. Collin C, Camus M, Alboussière M, Brion F. Contrôle d'uniformité de teneur des préparations injectables de Cytarabine. *Pharm Hosp.* 1 mars 2008;43(172):29-34.
111. Robert O. Williams, Alan B Watts, Miller DA. *Formulating Poorly Water Soluble Drugs.* Springer; 2016. 781 p.
112. Sharma US, Balasubramanian SV, Straubinger RM. Pharmaceutical and Physical Properties of Paclitaxel (Taxol) Complexes with Cyclodextrins. *J Pharm Sci.* 1 oct 1995;84(10):1223-30.
113. Yared JA, Tkaczuk KHR. Update on taxane development: new analogs and new formulations. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:371-84.
114. Rice JA. *Mathematical Statistics and Data Analysis.* 3th edition. Cengage Learning; 2006. 689 p.
115. Dagnelie P. *Statistique théorique et appliquée – Présentation* [Internet]. 3ème édition. De boeck; [cité 11 juin 2018]. 517 p. Disponible sur: <http://www.dagnelie.be/stpres.html>
116. Farhat W, Guedon A, Catalot T, Gauthier V L, Bertault Peres P, Pourroy B. Evaluation du système de contrôle analytique par spectrométrie UV/Visible Druglog en pratique courante. Congrès SFPO 2017 CHU Timone- Marseille.
117. Hennache Terry. Evaluation clinique d'un nouvel automate destiné au contrôle des préparations parentérales au bloc opératoire et en soins intensifs [Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2017.
118. Hennache.T, Genay, Jumelle MH, Barthélémy C, Décaudin B, Lebuffe G, Odou P. Evaluation d'un nouvel automate destiné au contrôle des préparations parentérales au bloc opératoire et aux soins intensifs. Congrès Hopipharm Nancy 2017 Univ Lille EA 7365- Groupe Rech Sur Formes Inject Technol Assoc.

119. Vallecillo T, Marechal A, Burde F, Hettler D. Evaluation d'un appareil de dosage par spectrophotométrie Druglog pour la qualification du personnel dans une unité de préparation des chimiothérapies. Congrès Hopipharm Bordeaux 2018 CHU Reims.
120. Bazin C, Paul M, Astier A. Sécurisation du contrôle des chimiothérapies : approche de la maîtrise du risque de contamination du personnel. Congrès SFPO 2009.
121. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Lagarce F. Comparison of Raman spectroscopy vs. high performance liquid chromatography for quality control of complex therapeutic objects: model of elastomeric portable pumps filled with a fluorouracil solution. *J Pharm Biomed Anal.* mars 2014;91:176-84.
122. Lê LMM, Berge M, Tfayli A, Zhou J, Prognon P, Baillet-Guffroy A, et al. Rapid discrimination and quantification analysis of five antineoplastic drugs in aqueous solutions using Raman spectroscopy. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 1 janv 2018;111:158-66.
123. Lê LMM, Tfayli A, Zhou J, Prognon P, Baillet-Guffroy A, Caudron E. Discrimination and quantification of two isomeric antineoplastic drugs by rapid and non-invasive analytical control using a handheld Raman spectrometer. *Talanta.* 1 déc 2016;161:320-4.
124. Amin A, Bourget P, Vidal F, Ader F. Routine application of Raman spectroscopy in the quality control of hospital compounded ganciclovir. *Int J Pharm.* 20 oct 2014;474(1-2):193-201.
125. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Troude P, Corriol O. Raman spectroscopy applied to analytical quality control of injectable drugs: analytical evaluation and comparative economic versus HPLC and UV / visible-FTIR. *J Pharm Belg.* sept 2013;(3):32-45.
126. Jaccoulet E, Boughanem C, Auduteau L, Prognon P, Caudron E. UV spectroscopy and least square matching for high throughput discrimination of taxanes in commercial formulations and compounded bags. *Eur J Pharm Sci.* 15 oct 2018;123:143-52.

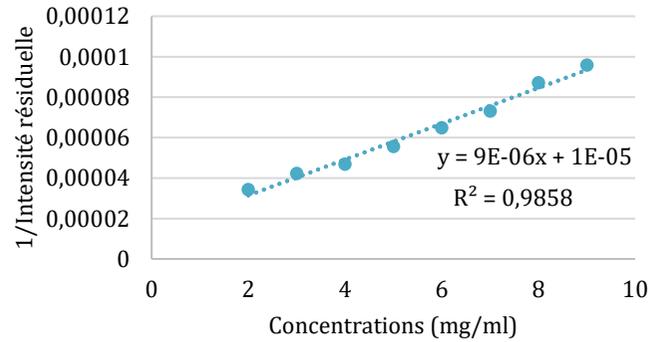
ANNEXES

Annexe 1 : Gammes d'étalonnage de l'automate Druglog® : droite de régression

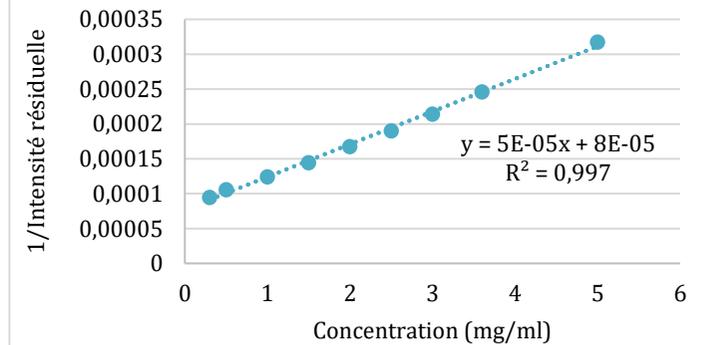
5FU-325 nm



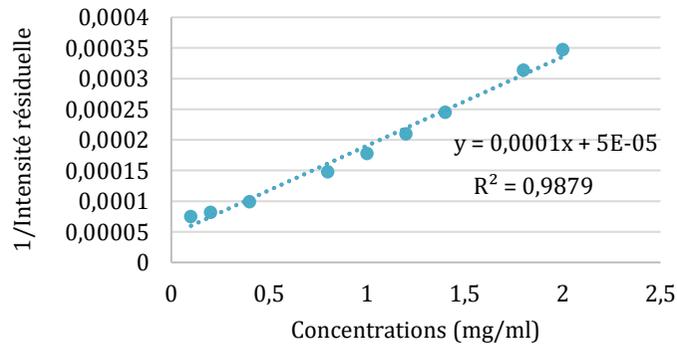
Docétaxel-360 nm



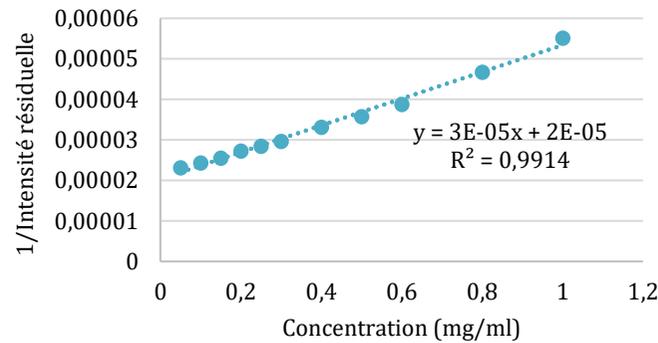
Carboplatine-272 nm



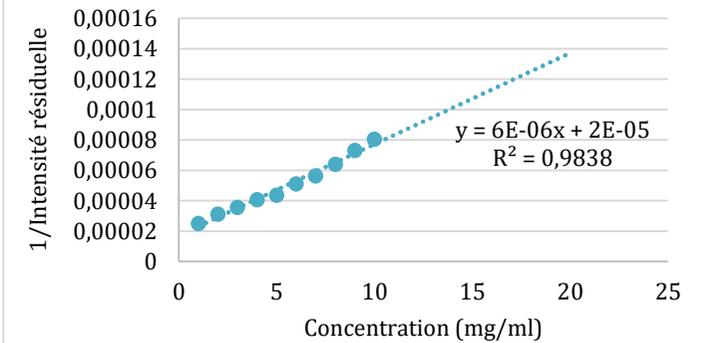
Epirubicine-582 nm



Cisplatine-302 nm

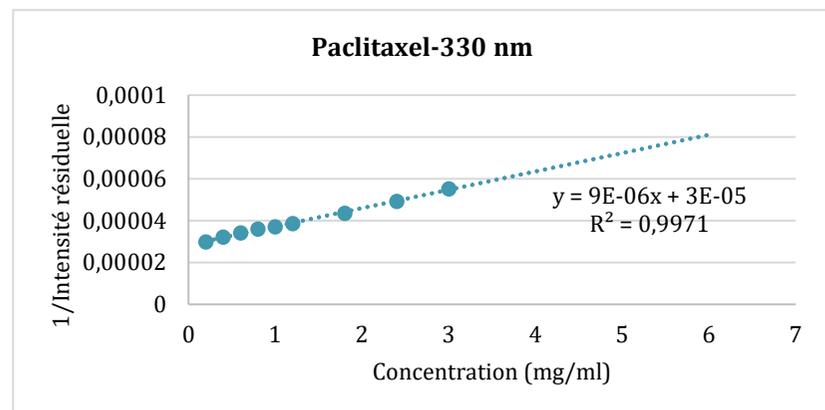
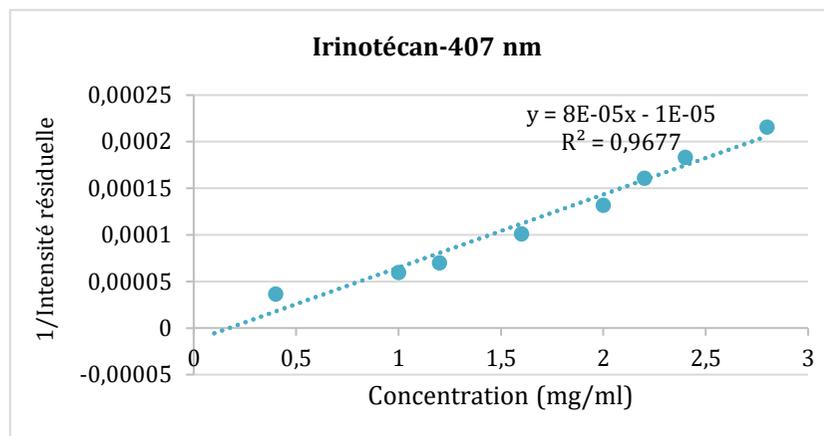
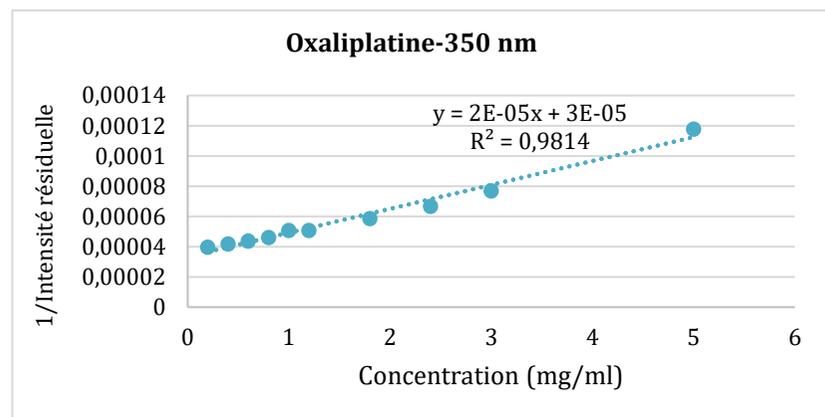


Gemcitabine-303 nm



ANNEXES

Annexe 1 : Gammes d'étalonnage de l'automate Druglog® : droite de régression



Mode opératoire pour l'homogénéisation et le prélèvement

➤ Homogénéisation des poches de chimiothérapie:

1) ASPIRATION/REFOULEMENT :



3 aspirations/refoulements en utilisant le plus grand volume autorisé par la seringue

2) RETOURNEMENTS:



Attendre
3 à 4 sec



- Positionner la poche à la verticale
- Effectuer **3 retournements lents** de la poche
- Attendre quelques secondes entre chaque retournement

➤ Prélèvement pour dosage:

- Prendre une nouvelle seringue pour chaque prélèvement
- Effectuer **3 aspirations/refoulements** avant chaque prélèvement pour homogénéiser la tubulure
- Prélever un volume de **1 ml** d'échantillon et introduire dans la cuvette de mesure

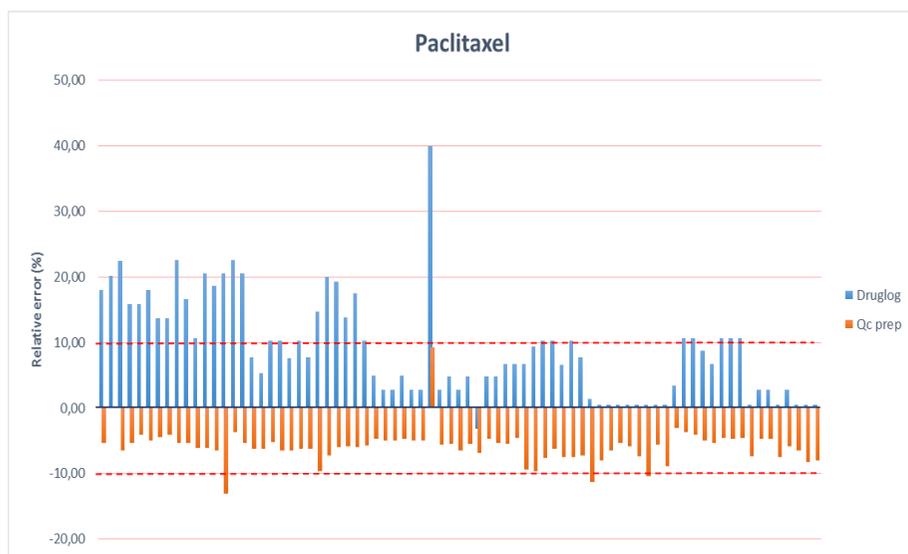


Annexe 3 : Résultats de la campagne de comparaison des deux automates par molécules contrôlées

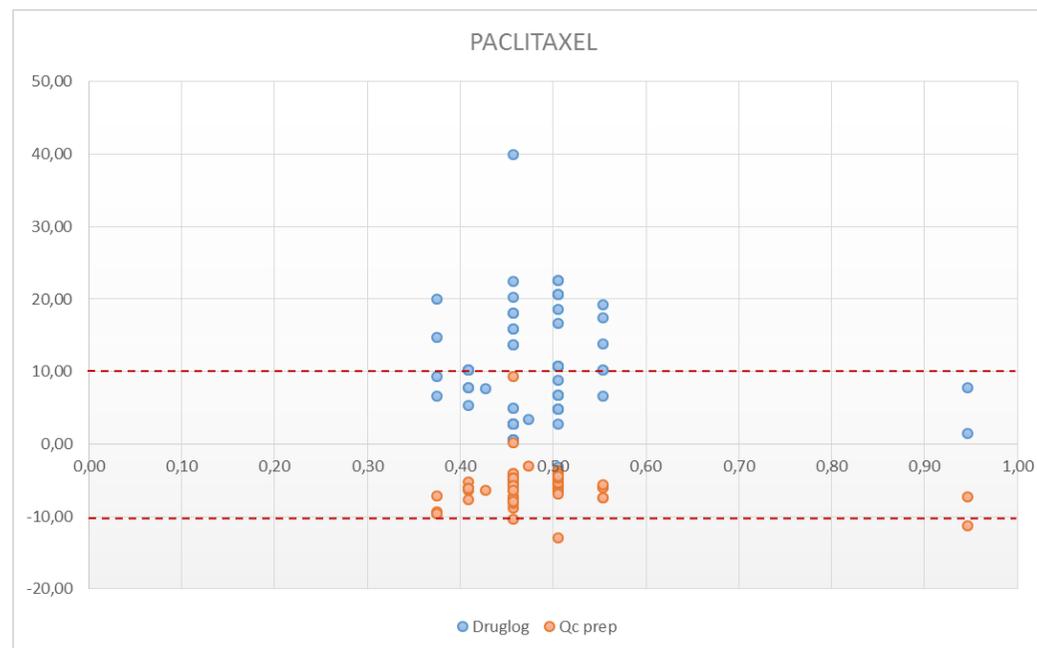
PACLITAXEL

N= 77	DRUGLOG®	QCRX®
IDENTIFICATION	100%	100%
ERREUR RELATIVE MOYENNE (%)	8,98%	6,09%
ER >15%	22% (17/77)	0
ER >10%	38% (29/77)	4% (3/77)
[ER _{MIN} -ER _{MAX}] (%)	[0,5-39,9]	[0,1-13]

Représentation Waterfall plot des erreurs relatives sur la concentration



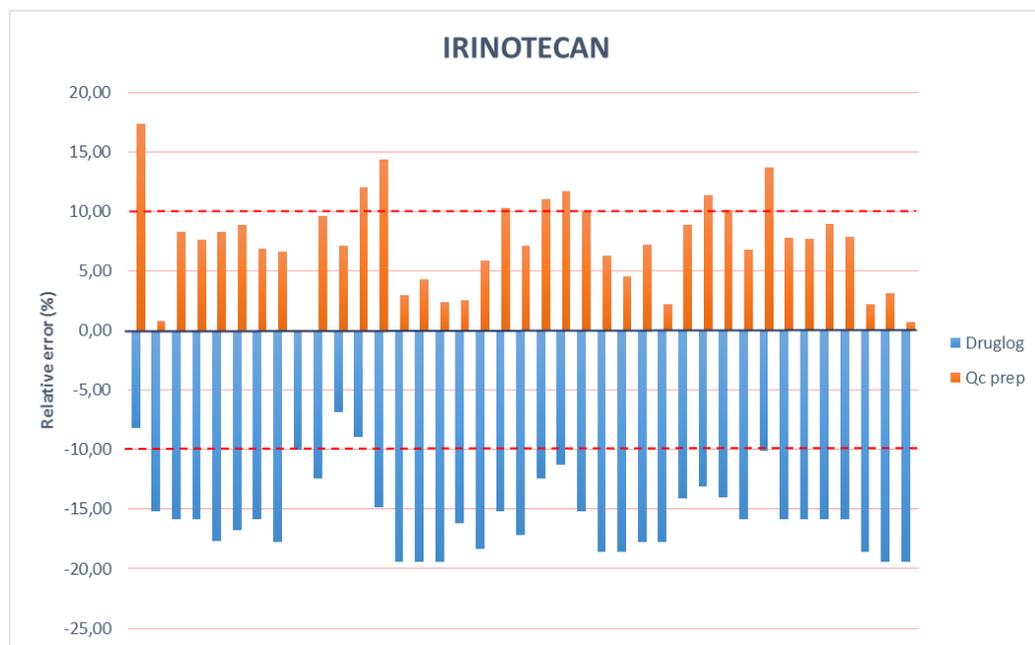
Représentation des erreurs relatives en fonction de la concentration : scattergram



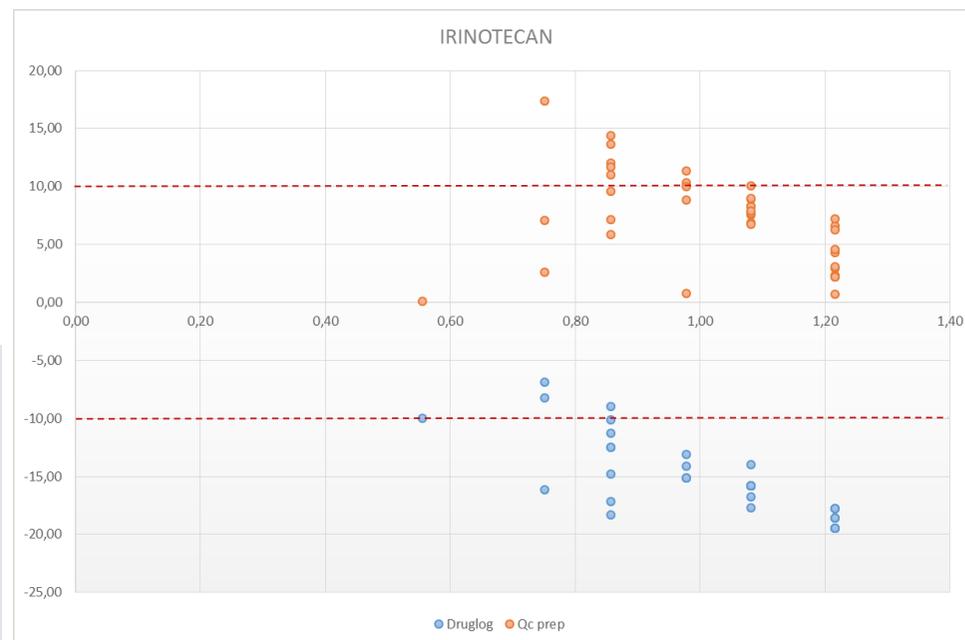
IRINOTECAN

N= 39	DRUGLOG®	QCRX®
IDENTIFICATION	100%	100%
ERREUR RELATIVE MOYENNE (%)	15,41%	7,31%
ER >15%	69% (27/39)	3% (1/39)
ER >10%	90% (35/39)	23%(9/39)
[ER _{MIN} -ER _{MAX}] (%)	[6,87-19,44]	[0,08-17,35]

Représentation Waterfall plot des erreurs relatives sur la concentration



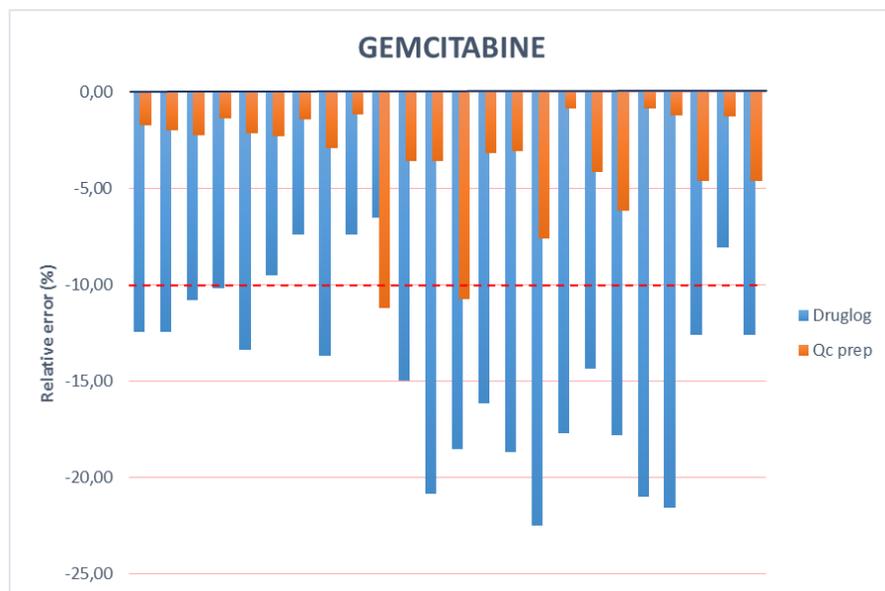
Représentation des erreurs relatives en fonction de la concentration : scattergram



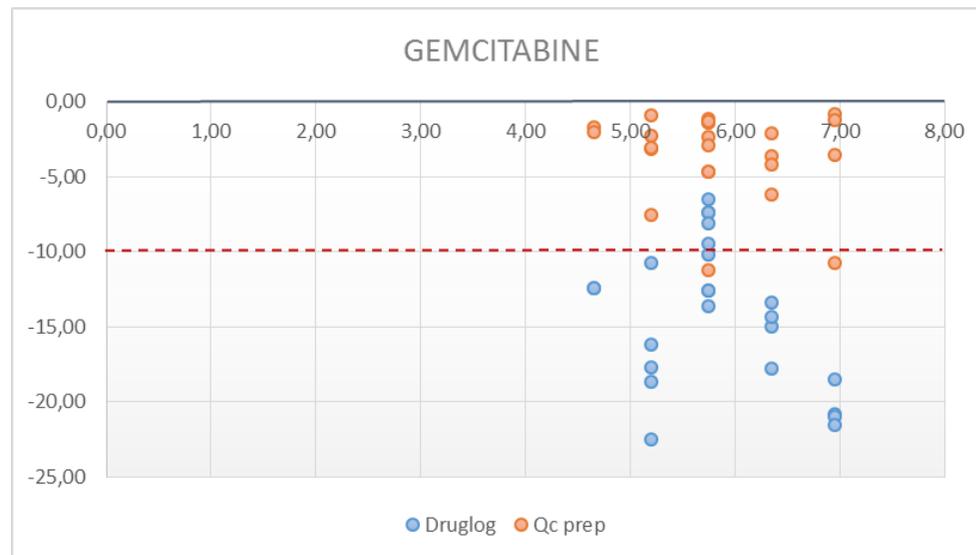
GEMCITABINE

N= 24	DRUGLOG®	QCRX®
IDENTIFICATION	100%	100%
ERREUR RELATIVE MOYENNE (%)	14,21%	3,45%
ER >15%	38% (9/24)	0
ER >10%	79% (19/24)	8%(2/24)
[ER _{MIN} -ER _{MAX}] (%)	[6,53-22,51]	[0,8-11,2]

Représentation Waterfall plot des erreurs relatives sur la concentration



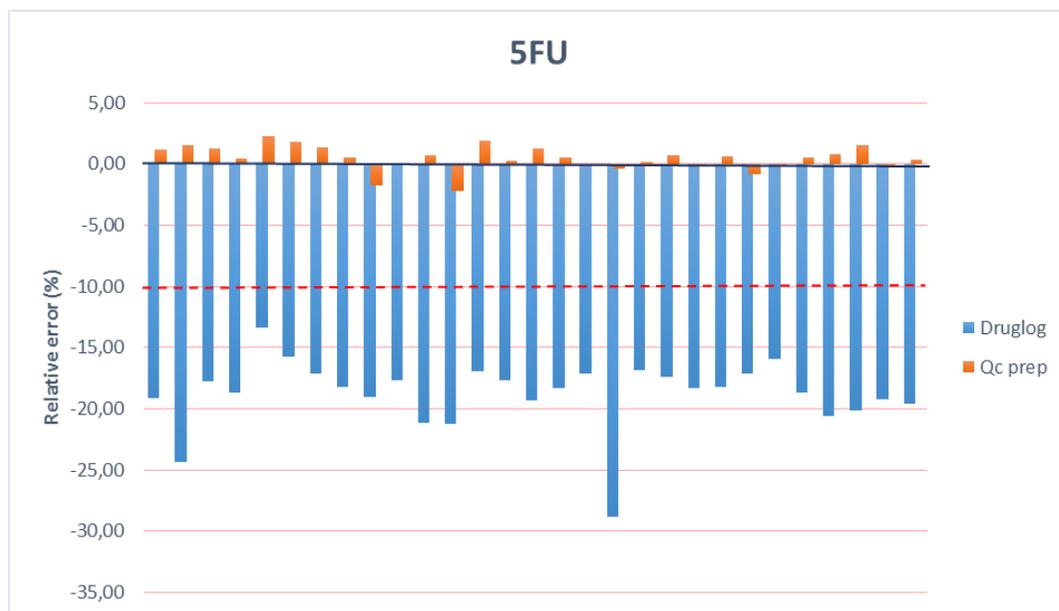
Représentation des erreurs relatives en fonction de la concentration : scattergram



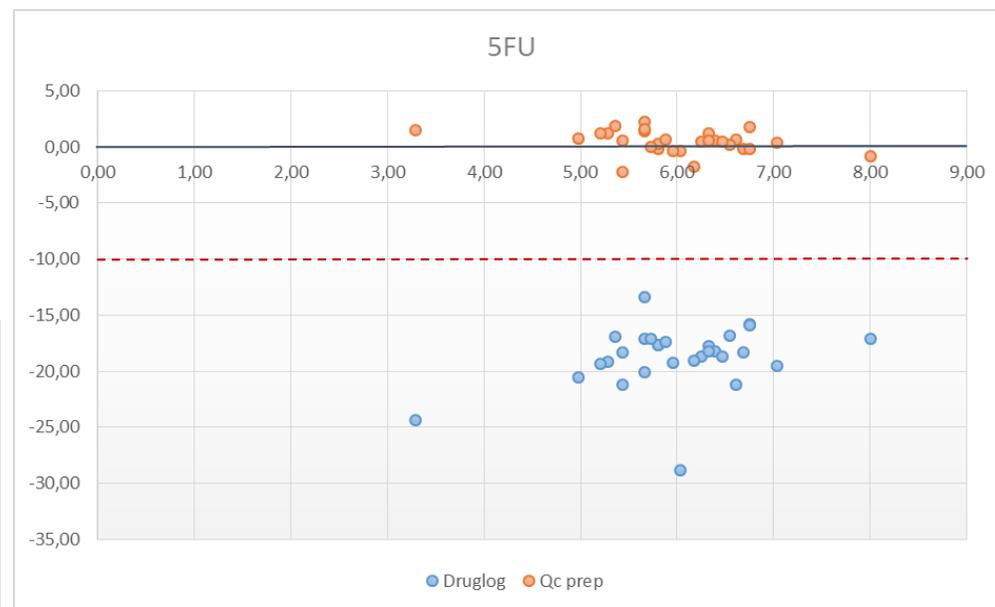
5FU

N= 29	DRUGLOG®	QCRX®
IDENTIFICATION	100%	100%
ERREUR RELATIVE MOYENNE (%)	18,75%	0,89%
ER >15%	97% (28/29)	0
ER >10%	100%	0
[ER _{MIN} -ER _{MAX}] (%)	[13,41-28,86]	[0,01-2,30]

Représentation Waterfall plot des erreurs relatives sur la concentration



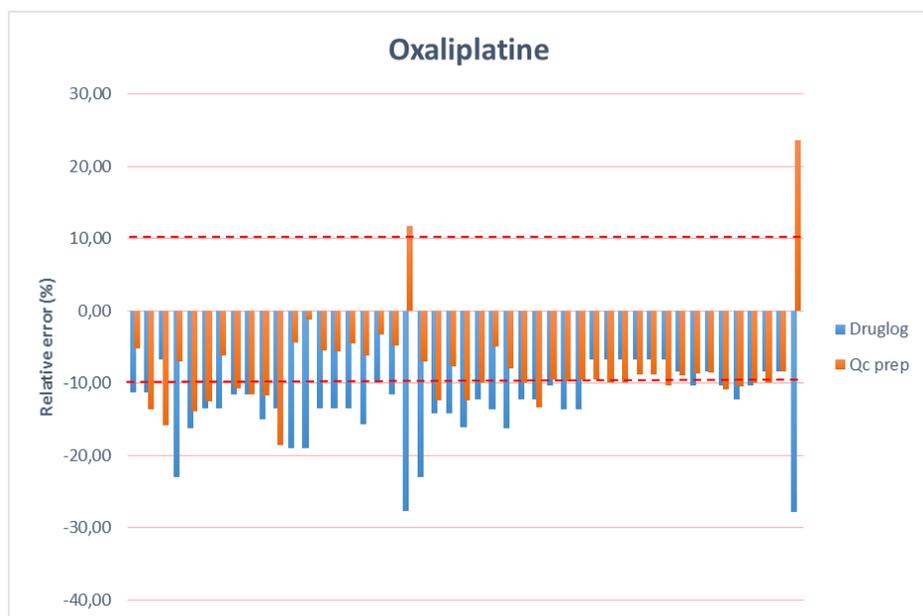
Représentation des erreurs relatives en fonction de la concentration : scattergram



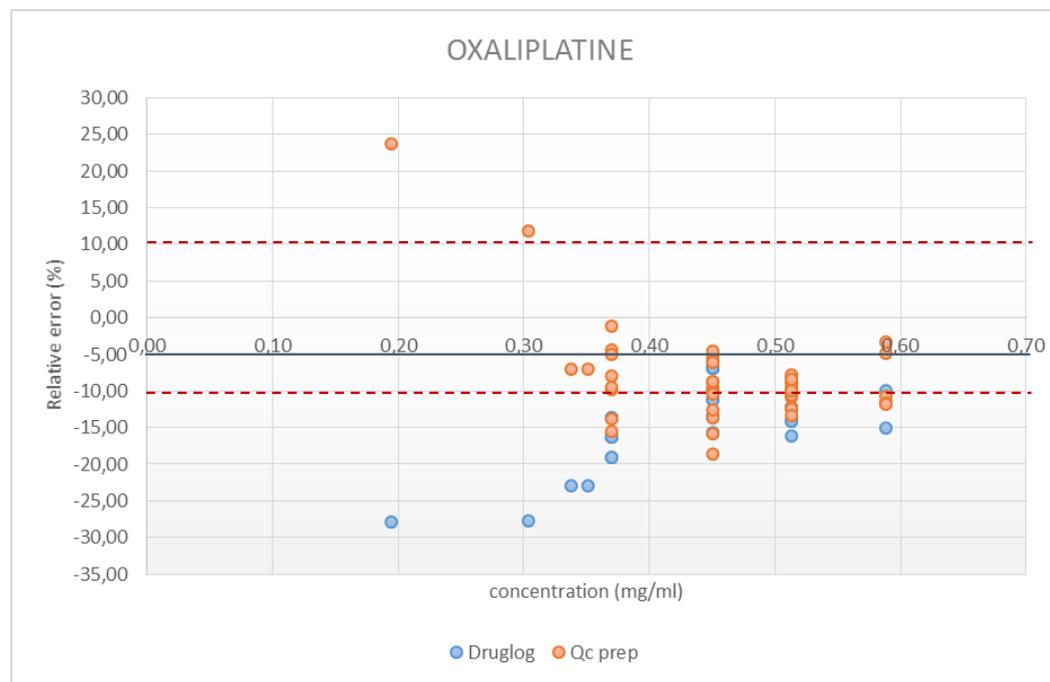
OXALIPLATINE

N= 48	DRUGLOG®	QCRX®
IDENTIFICATION	100%	100%
ERREUR RELATIVE MOYENNE (%)	13%	9,61%
ER >15%	23% (11/48)	8%(4/48)
ER >10%	75% (36/48)	35%(17/48)
[ER _{MIN} -ER _{MAX}] (%)	[6,79-27,86]	[1,18-23,67]

Représentation Waterfall plot des erreurs relatives sur la concentration



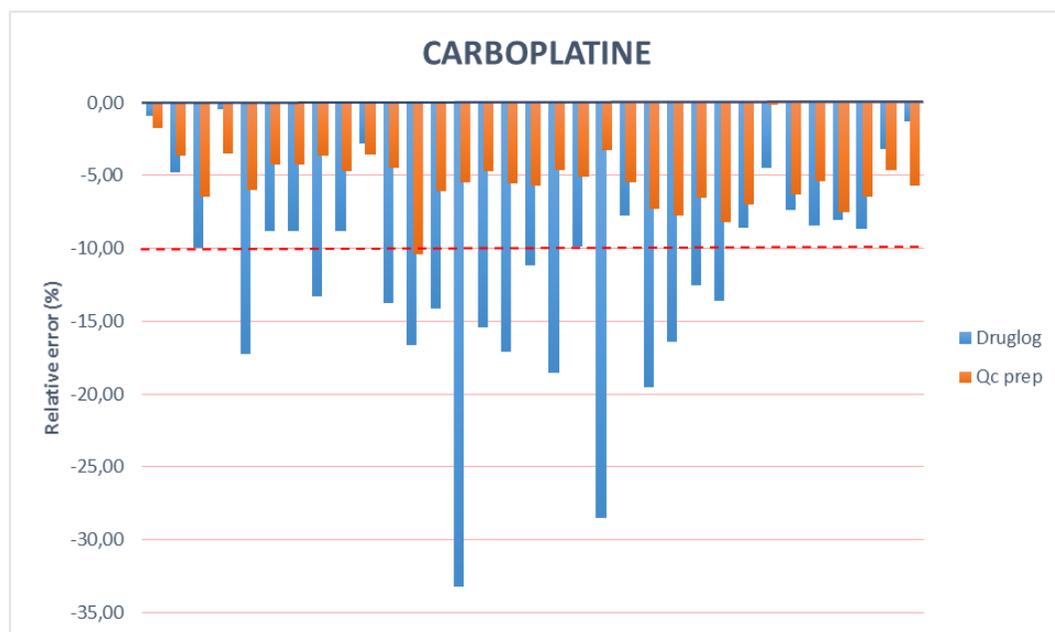
Représentation des erreurs relatives en fonction de la concentration : scattergram



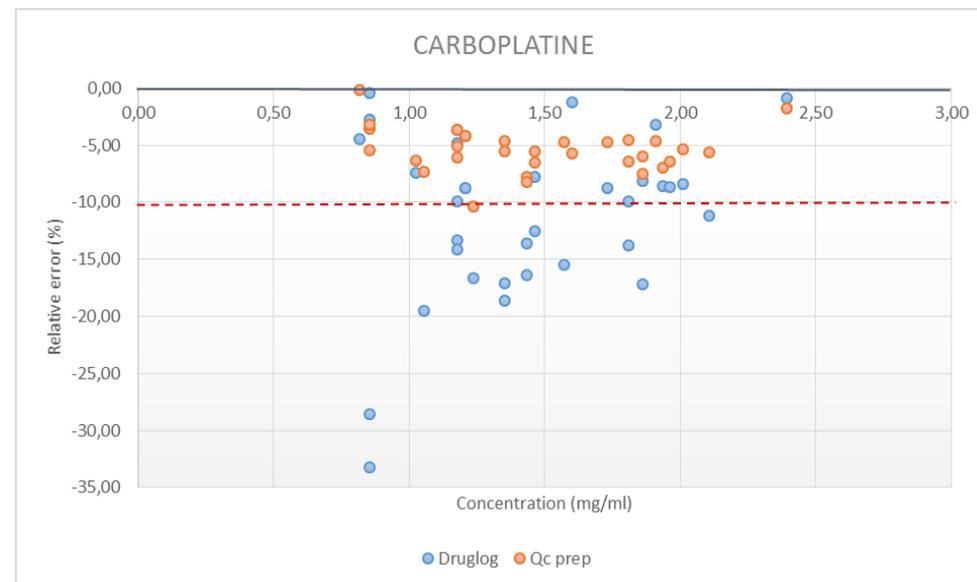
CARBOPLATINE

N= 33	DRUGLOG	QCRX®
IDENTIFICATION	100%	100%
ERREUR RELATIVE MOYENNE (%)	11,34%	5,16%
ER >15%	27% (9/33)	0
ER >10%	45% (15/33)	3%(1/33)
[ER _{MIN} -ER _{MAX}] (%)	[0,43-33,23]	[0,16-10,69]

Représentation Waterfall plot des erreurs relatives sur la concentration



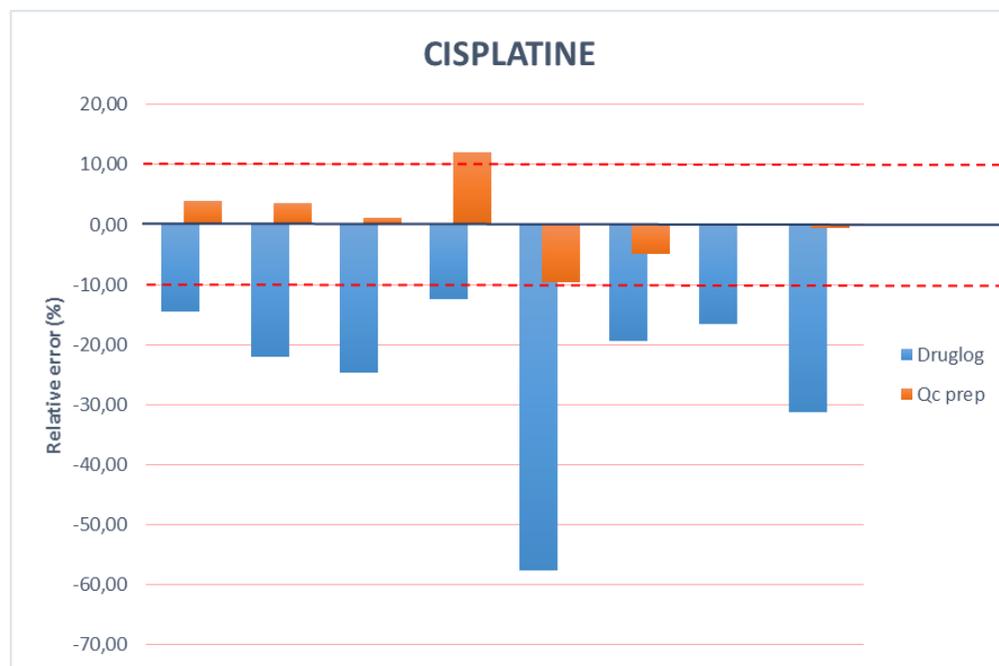
Représentation des erreurs relatives en fonction de la concentration : scattergram



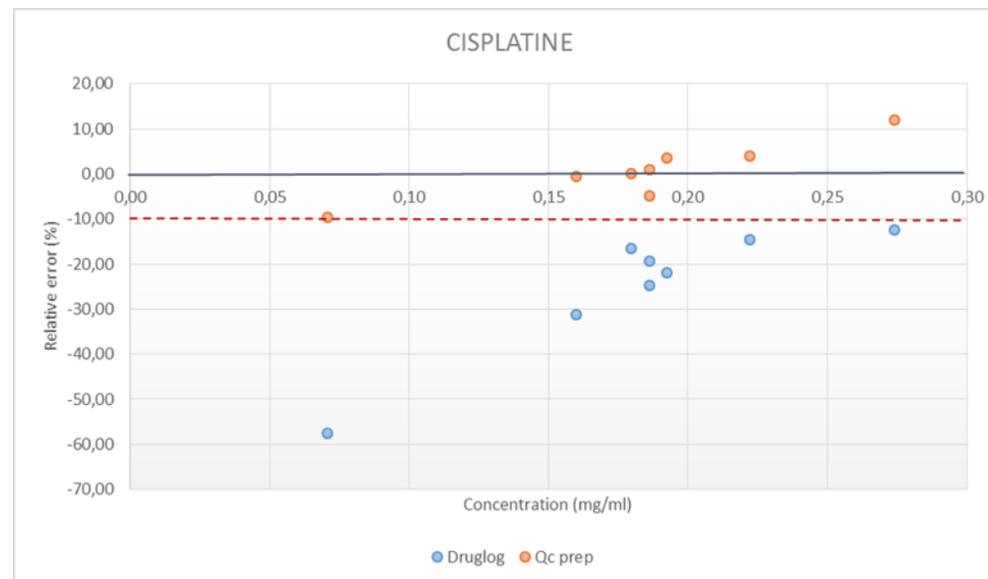
CISPLATINE

N= 8	DRUGLOG®	QCRX®
IDENTIFICATION	100%	100%
ERREUR RELATIVE MOYENNE (%)	24,81%	4,47%
ER >15%	75% (9/33)	0
ER >10%	100%	13%(1/8)
[ER _{MIN} -ER _{MAX}] (%)	[12,43-57,63]	[0,17-12,01]

Représentation Waterfall plot des erreurs relatives sur la concentration



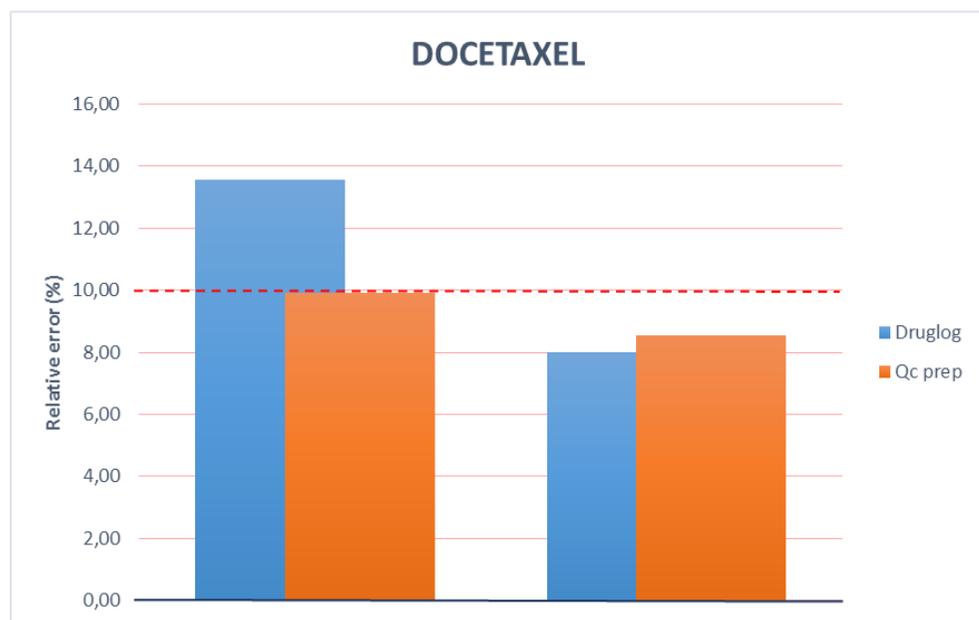
Représentation des erreurs relatives en fonction de la concentration : scattergram



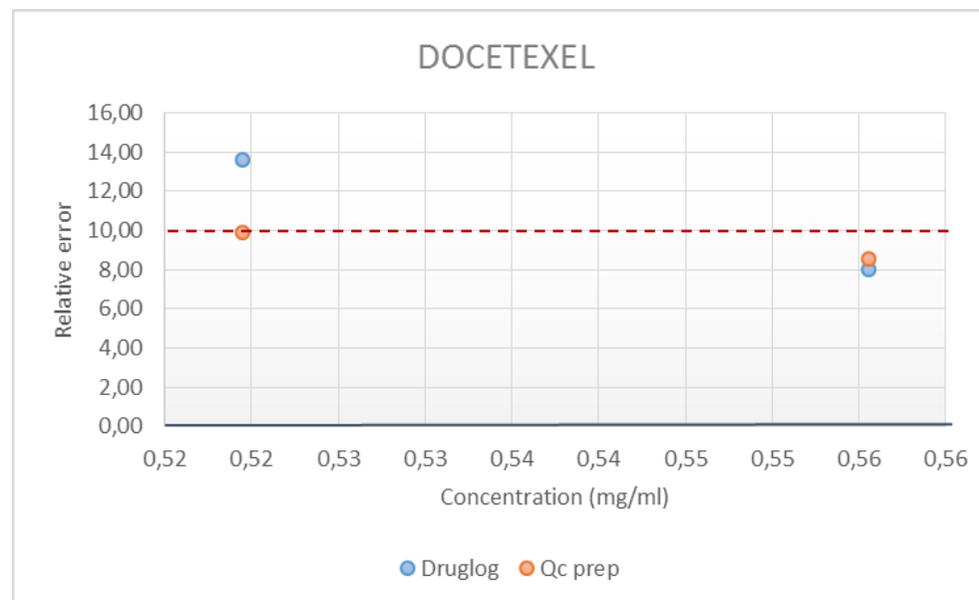
DOCÉTAXEL

N= 2	DRUGLOG®	QCRX®
IDENTIFICATION	100%	100%
ERREUR RELATIVE MOYENNE (%)	10,79%	9,23%
ER >15%	0	0
ER >10%	50%(1/2)	0
[ER _{MIN} -ER _{MAX}] (%)	[8-13,58]	[8,54-9,92]

Représentation Waterfall plot des erreurs relatives sur la concentration



Représentation des erreurs relatives en fonction de la concentration : scattergram



OXALIPLATINE

Tableau de contingence:

		QCRx®	
		Conformes ER<10%	Non conformes ER>10%
Druglog®	Conformes ER<10%	10	2
	Non conformes ER>10%	21	15

Test de McNemar (p-value exacte) /test bilatéral:

Q	14,087
z (valeur observée)	3,753
z (valeur critique)	1,960
p-value (bilaterale)	<0,0001
alpha	0,05

Interprétation du test:

H0 : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est la même avec les 2 automates

Ha : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est différente avec les 2 automates. Une des méthodes est donc plus performante que l'autre

Conclusion du test :

La p-value est inférieure au niveau de significativité $\alpha = 0,05$, l'hypothèse H0 est rejetée, et l'hypothèse Ha est donc retenue.

Le risque de rejeter H0 alors qu'elle est vraie est inférieur à 0,01%.

IRINOTECAN

Tableau de contingence:

		QCRx®	
		Conformes ER≤10%	Non conformes ER>10%
Druglog®	Conformes ER≤10%	2	2
	Non conformes ER>10%	28	7

Test de McNemar (*p-value exacte*) /test bilatéral:

Q	20,833
z (valeur observée)	4,564
z (valeur critique)	1,960
p-value (bilaterale)	< 0,0001
alpha	0,05

Interprétation du test:

H₀ : la proportion des échantillons présentant une erreur relative ≤ 10% est la même avec les 2 automates

H_a : la proportion des échantillons présentant une erreur relative ≤ 10% est différente avec les 2 automates. Une des méthodes est donc plus performante que l'autre

Conclusion du test :

La p-value est inférieure au niveau de significativité $\alpha = 0,05$, l'hypothèse H₀ est rejetée, et l'hypothèse H_a est donc retenue.

Le risque de rejeter H₀ alors qu'elle est vraie est inférieur à 0,01%.

GEMCITABINE

Tableau de contingence:

		QCRx®	
		Conformes ER≤10%	Non conformes ER>10%
Druglog®	Conformes ER≤10%	4	1
	Non conformes ER>10%	18	1

Test de McNemar (p-value exacte) /test bilatéral:

Q	13,474
z (valeur observée)	3,671
z (valeur critique)	1,960
p-value (bilatérale)	0,0002
alpha	0,05

Interprétation du test:

H0 : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est la même avec les 2 automates

Ha : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est différente avec les 2 automates. Une des méthodes est donc plus performante que l'autre

Conclusion du test :

La p-value est inférieure au niveau de significativité $\alpha = 0,05$, l'hypothèse H0 est rejetée, et l'hypothèse Ha est donc retenue.

Le risque de rejeter H0 alors qu'elle est vraie est inférieur à 0,01%.

Tableau de contingence:

		QCRx®	
		Conformes ER≤10%	Non conformes ER>10%
Druglog®	Conformes ER≤10%	0	0
	Non conformes ER>10%	29	0

Test de McNemar (p-value exact) / bilateral test :

Q	27,034
z (Valeur observée)	5,199
z (Valeur critique)	1,960
p-value (bilatérale)	< 0,0001
alpha	0,05

Interprétation du test :

H0 : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est la même avec les 2 automates

Ha : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est différente avec les 2 automates. Une des méthodes est donc plus performante que l'autre.

Conclusion du test :

La p-value est inférieure au niveau de significativité $\alpha=0,05$, l'hypothèse H0 doit être rejetée, et l'hypothèse Ha retenue. Le risque de rejeter l'hypothèse H0 alors qu'elle est vraie est inférieur à 0,01%.

PACLITAXEL

Tableau de contingence:

		QCRx®	
		Conformes ER≤10%	Non conformes ER>10%
Druglog®	Conformes ER≤10%	41	2
	Non conformes ER>10%	33	1

Test de McNemar (p-value exact) / bilateral test :

Q	25,714
z (Valeur observée)	5,071
z (Valeur critique)	1,960
p-value (bilateral)	< 0,0001
alpha	0,05

Interprétation du test :

H0 : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est la même avec les 2 automates

Ha : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est différente avec les 2 automates. Une des méthodes est donc plus performante que l'autre.

Conclusion du test :

La p-value est inférieure au niveau de significativité $\alpha=0,05$, l'hypothèse H0 doit être rejetée, et l'hypothèse Ha retenue. Le risque de rejeter l'hypothèse H0 alors qu'elle est vraie est inférieur à 0,01%.

CARBOPLATINE

Tableau de contingence:

		QCRx®	
		Conformes ER≤10%	Non conformes ER>10%
Druglog®	Conformes ER≤10%	18	0
	Non conformes ER>10%	14	1

Test de McNemar (p-value exact) / bilateral test :

Q	12,071
z (Valeur observée)	3,474
z (Valeur critique)	1,960
p-value (bilatérale)	0,0005
alpha	0,05

Interprétation du test :

H0 : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est la même avec les 2 automates

Ha : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est différente avec les 2 automates. Une des méthodes est donc plus performante que l'autre.

Conclusion du test :

La p-value est inférieure au niveau de significativité $\alpha=0,05$, l'hypothèse H0 doit être rejetée, et l'hypothèse Ha retenue. Le risque de rejeter l'hypothèse H0 alors qu'elle est vraie est inférieur à 0,05%.

CISPLATINE

Tableau de contingence:

		QCRx®	
		Conformes ER≤10%	Non conformes ER>10%
Druglog®	Conformes ER≤10%	0	0
	Non conformes ER>10%	7	1

Test de McNemar (p-value exact) / bilateral test :

Q	5,143
z (Valeur observée)	2,268
z (Valeur critique)	1,960
p-value (bilatérale)	0,023
alpha	0,05

Interprétation du test :

H0 : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est la même avec les 2 automates

Ha : la proportion des échantillons présentant une erreur relative $\leq 10\%$ est différente avec les 2 automates. Une des méthodes est donc plus performante que l'autre.

Conclusion du test :

La p-value est inférieure au niveau de significativité $\alpha=0,05$, l'hypothèse H0 doit être rejetée, et l'hypothèse Ha retenue. Le risque de rejeter l'hypothèse H0 alors qu'elle est vraie est de 2,33%.

Vu, le Président du jury,

Mme Christine BOBIN-DUBIGEON

Vu, le Directeur de thèse,

M. Nicolas CORMIER

Vu, le Directeur de l'UFR,

Amandine LASSALLE

**Evaluation des performances analytiques d'un nouveau spectrophotomètre destiné
aux contrôles des préparations médicamenteuses : quelles applications pour le
contrôle des chimiothérapies ?**

RESUME :

Les avancées technologiques dans le domaine du contrôle et de l'analytique ont permis le développement de nombreuses méthodes de contrôle de la préparation des chimiothérapies pour assurer la qualité et la sécurité de la prise en des patients atteints de cancer.

Récemment, un automate de contrôle nommé Druglog®, basé sur la spectroscopie ultraviolet-visible a été développé. C'est dans ce contexte que l'hôpital privé du Confluent (HPCN) s'est vu proposer un partenariat avec le fabricant afin d'évaluer les performances analytiques de ce nouveau système.

Neufs molécules ont été ainsi calibrées selon les recommandations de l'International Conference of Harmonization. Au total, 773 préparations de chimiothérapies ont été testées en routine. En parallèle, les performances analytiques de l'automate Druglog® ont été évaluées par comparaison avec une méthode de contrôle existante et éprouvée (QCRx®).

Le contrôle libératoire par le système Druglog® présente un intérêt certain d'autant plus que la majorité des préparations de chimiothérapies à l'HPCN sont fabriquées à l'avance. Il pourrait améliorer la fiabilité et la sécurité des préparations, grâce à la mise en place d'un contrôle-qualité analytique libératoire lors des campagnes de préparations des doses standardisées.

Cependant, quelques points restent à perfectionner pour une utilisation en routine.

MOTS CLÉS : CHIMIOThERAPIE ; CONTRÔLE QUALITE ; VALIDATION ANALYTIQUE ; SPECTROSCOPIE UV-VISIBLE ; DRUGLOG®

JURY

PRÉSIDENT : **Mme. Christine BOBIN-DUBIGEON**, *Pharmacien, MCU-HDR – Université de Nantes*

ASSESEURS : **M. Nicolas CORMIER**, *Pharmacien– Hôpital privé du Confluent*

M. Pascal LE CORRE, *Pharmacien, PU-PH–CHU de Rennes*

Mme Clémentine FRONTEAU, *Pharmacien, PHC–CHU de Nantes*

M. Jérémie SORRIEUL, *Pharmacien– ICO Paul Papin-Angers*
