

ACADÉMIE D'ORLÉANS – TOURS
UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TOURS « PHILIPPE
MAUPAS »

Année 2009

N°

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le Jury Interrégional le 02 Octobre 2009

Par

Monsieur AUBERT Jérôme
Né le 09 Juin 1980 à Seclin (59)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 19 octobre 1988 tient lieu de
THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**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.**

JURY

Président : *Madame VIAUD MASSUARD Marie Claude*, Professeur des Universités, UFR
Pharmacie - Tours

Membres : *Madame BOURGOIN Hélène*, Praticien Hospitalier Pharmacie, CHU Tours - Hôpital
Trousseau

Monsieur LEYNIA de la Jarrigue Pierre, Praticien Hospitalier Pharmacie, Centre
Paul Papin – Angers

Monsieur TOURNAMILLE Jean-François, Praticien Hospitalier Pharmacie, CHU
Tours- Hôpital Bretonneau

Madame WATT Sophie, Praticien Hospitalier Pharmacie, CHU Tours - Hôpital
Bretonneau

REMERCIEMENTS

Je tiens tout particulièrement à remercier mon Directeur de thèse, Monsieur Jean-François TOURNAMILLE pour son soutien, son écoute, ses nombreux conseils qui m'ont permis de mener ce travail à terme. Je lui en suis sincèrement reconnaissant.

Je remercie Madame le Professeur Marie-Claude VIAUD pour avoir spontanément accepté la présidence de ma thèse. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

Je remercie Monsieur le Docteur Pierre LEYNIA pour avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir permis de découvrir l'automate en condition réelle. Soyez assuré des mes sentiments respectueux.

Je remercie également Madame Hélène BOURGOIN pour avoir accepté de participer à mon jury. Je tiens également à la remercier tout particulièrement pour m'avoir formé lors de mon premier semestre en tant qu'interne et de nouveau accueilli pour « clôturer » mon internat !

Je tiens également à remercier Madame Sophie WATT pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je la remercie pour sa gentillesse et pour le temps consacré à ma formation lors de mon stage sur les dispositifs médicaux.

Enfin, un grand merci à ma famille et mes amis pour leur soutien et leurs perpétuels encouragements.

SOMMAIRE

Introduction	5
1 ^{ère} partie : Les préparations et leurs contrôles.....	7
I. Généralités sur les préparations.....	7
I.1 Les différentes préparations selon la pharmacopée.....	12
I.1.1 Les préparations hospitalières	12
I.1.2 Les préparations magistrales	13
I.2 Préparations de médicaments contenant des produits à risque pour le personnel et l'environnement.	15
I.2.1 Principes	15
I.2.2 Le personnel	16
I.2.3 Locaux	17
I.2.4 Matériel	18
I.2.5 Préparation	18
I.2.6 Conditionnement	19
I.2.7 Etiquetage.....	19
I.2.8 Contrôle.....	19
I.2.9 Transport des préparations de produits à risque	19
I.2.10 Rejets et déchets	20
I.2.11 Gestion des anomalies et des réclamations	24
I.2.12 Documents.....	24
II. Contrôles et automatisation de ceux-ci dans le contexte des préparations de chimiothérapie	27
II.1 Contraintes organisationnelles liées à l'automatisation	27
II.1.1 Contrôle existant avant l'automatisation.....	27
II.1.2 Contraintes organisationnelles liées à l'arrivée d'un automate de contrôle	30
II.2 Méthodes d'identification et de dosage d'après la pharmacopée.....	31
II.2.1 Méthode d'identification	31
II.2.2 Méthode quantification par dosage	38
II.3 Les trois méthodes disponibles sur le marché.....	43
II.3.1 Varian (technique HPLC+ FIA couplé à une barrette de diodes)	43
II.3.2 Technique par chromatographie sur couche mince.....	44
II.3.3 Microdom (technique couplant UV + IR)	46
2ème partie : Mise en place du contrôle analytique automatisé au sein de l'UBCO	49
III. Acquisition de l'automate : procédure d'appel d'offres.....	49
III.1 Recensement des besoins	49
III.2 Analyse des offres	53
IV. Principe de fonctionnement de l'automate retenu.....	55
IV.1 Principe de dosage par UV.....	55
IV.2 Principe de dosage par IR.....	61
IV.3 Intérêt et apport de coupler ces deux techniques.....	65
V. Mise en place de l'automate au niveau de l'UBCO	65
V.1 Calibration de l'automate	65
V.2 Test sur une molécule : 5 fluorouracile	66
V.2.1 Généralités sur le test d'une molécule.....	66
V.2.2 Le test sur 5 fluorouracile.....	71

V.3	Extension des dosages à toute la gamme des produits cytotoxiques.....	74
VI.	Impact de l'arrivée de l'automate sur l'organisation de l'UBCO	83
	Résultats - Discussion	89
	Conclusion.....	97
	Annexes	99
	Annexe 1 : Exemple d'un suivi quotidien journalier sur le service d'hospitalisation de jour	100
	Annexe 2 : Cahier des clauses particulières de l'Appel d'offres	102
	Annexe 3 : Mode opératoire 072 « Contrôles pour libération d'une préparation »	128
	Annexe 4 : Conduite à tenir en cas de contrôle analytique non-conforme.....	141
	Annexe 5 : Détail des calculs relatifs aux pourcentages d'erreur moyenne.....	144

Introduction

L'hôpital de Bretonneau du CHRU de Tours regroupe les spécialités de Médecine et d'obstétrique. Une annexe a été créée regroupant la majorité des spécialités permettant la lutte contre le cancer : hôpital de jour de cancérologie, hématologie, oncologie médicale, radiothérapie et l'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique (UBCO). Toutes ces spécialités sont regroupées en un même lieu, le bâtiment Henry Kaplan bénéficiant ainsi d'une organisation optimale pluridisciplinaire.

Jusqu'en 2005, l'UBCO était située au sein de la pharmacie et n'était donc pas regroupée avec les services « consommateurs ». L'UBCO n'était alors constituée que d'un seul isolateur à deux postes de fabrication. L'équipe était composée d'un pharmacien praticien hospitalier coordonnateur, d'un pharmacien assistant, d'un interne, de deux préparateurs. Chaque année le nombre de préparations augmentait de 10%. Les installations présentes à l'époque furent donc assez rapidement obsolètes et une nouvelle UBCO fut construite avec trois isolateurs comprenant chacun deux postes de fabrication. En 2009, le personnel alloué à l'activité de chimiothérapie a été adapté. On compte désormais 1.6 pharmacien praticien hospitalier, 0.8 pharmacien assistant, deux internes, cinq préparateurs, un ouvrier professionnel qualifié et un livreur auxquels s'ajoutent de nombreux étudiants (2 à 7 étudiants selon les périodes).

L'UBCO est inscrite depuis l'ouverture dans une démarche de certification respectant les normes ISO 9001 v2000 (certificat obtenu en mars 2007). Dans le cadre de cette démarche, l'UBCO a sollicité la direction des achats et de l'équipement pour l'achat d'un automate de contrôles de chimiothérapies. Cette demande fut accordée et la recherche d'un équipement permettant l'identification et le dosage des principes actifs de préparations anticancéreuses injectables fut initiée.

L'objectif de ce travail est de décrire l'ensemble de la démarche d'acquisition et de mise en place d'un automate de contrôle de préparations à l'unité de

biopharmacie des cliniques oncologiques ainsi que les conséquences sur l'organisation de l'unité.

Pour cela, les préparations et leurs contrôles seront étudiées dans un premier temps et la mise en place d'un contrôle analytique automatisé dans un second temps.

1^{ère} partie : Les préparations et leurs contrôles

Les préparations réalisées dans les UBCO contiennent des produits présentant un risque pour le personnel ou pour l'environnement. Ces contraintes, associées à la nécessité de produire des préparations injectables stériles constituent un ensemble complexe à définir.

I. Généralités sur les préparations

Les préparations réalisées dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, les établissements médico-sociaux et les officines de pharmacie telles que prévues par la réglementation peuvent être de différents types¹: officinales, magistrales, hospitalières. Il convient avant de distinguer ces préparations de définir ce qu'est une préparation et d'exposer les moyens nécessaires pour sa réalisation conformément aux exigences des textes en vigueur.

➤ Définition d'une préparation

Le terme préparation désigne en fait le produit fini c'est-à-dire la préparation terminée². Celle-ci est réalisée à partir d'un document appelé mode opératoire qui décrit la manière dont une opération doit être effectuée ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les chimiothérapies sont des produits cytotoxiques reconstitués. Ces opérations doivent être effectuées depuis 2006 en unité centralisée sous responsabilité pharmaceutique (Contrats de bon usage). Dès lors que la préparation est réalisée dans une PUI, le processus doit suivre les bonnes pratiques de préparation afin de conserver l'unicité des procédures. La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou d'un médicament expérimental est une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage

¹ Article L. 5121-1 (1[°] et 2[°]) du code de la santé publique

² <http://www.omedit-centre.fr>

parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale. En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévue par le RCP ou le protocole de la recherche biomédicale, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux exigences des textes en vigueur.

➤ Réglementation et textes applicables

- Formulaire national de la pharmacopée

Une préparation n'est entreprise qu'après vérification de sa conformité aux textes en vigueur (notamment au regard de certaines décisions d'interdictions de préparations). Dans le cas où une préparation est inscrite au formulaire national de la pharmacopée, le pharmacien se conforme à la formule décrite.

- Bonnes Pratiques de Préparation

Les opérations de préparation et de conditionnement suivent des procédures documentées : elles répondent aux présents principes de bonnes pratiques de préparation (BPP) ³ en vue d'obtenir des préparations conformes à la qualité requise. En effet, les BPP visent à améliorer la sécurité des préparations à toutes les étapes de leur fabrication de la réception des matières premières utilisées jusqu'à l'obtention du produit fini.

a)-Formule et modes opératoires de préparation

La composition qualitative et quantitative de la préparation est détaillée dans les spécifications de la préparation terminée.

b)- Prévention des contaminations croisées pendant la préparation

Les dispositions suivantes sont à respecter :

- préparation des différentes formes pharmaceutiques dans des zones séparées ;
- dans le cas de préparations dans une même zone, absence de réalisation simultanée de préparations différentes;

³ Bonnes pratiques de préparations en Etablissements de Santé, en Etablissements Médico-Sociaux et en Officines de Pharmacie - AFSSAPS

- mise en oeuvre d'opérations de nettoyage et de désinfection appropriées et d'efficacité connue ;
- élimination des déchets, et ce chaque fois que nécessaire ;
- traitement de l'air approprié ;
- habillage protecteur et spécifique ;
- préparation dans des zones à atmosphère contrôlée.

c)-Opérations préliminaires

Pour toute préparation, les règles préliminaires suivantes doivent être suivies :

- s'assurer de la propreté du matériel, de la zone de travail et des locaux ;
- s'assurer du statut du matériel, notamment de son éventuelle qualification ;
- vérifier que toute matière première, ou article de conditionnement d'un lot précédent ou n'entrant pas dans la préparation, tout produit et tout résidu de préparation antérieure ainsi que tout document devenu inutile sont absents de la zone de travail ;
- s'assurer qu'un dispositif vide de récupération des déchets est mis à disposition et qu'il est convenablement identifié ;
- vérifier, selon le procédé utilisé et éventuellement en fonction de la préparation à réaliser, les contrôles d'environnement qui s'imposent.

Le manipulateur respecte les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, voire le port de gants pour certaines préparations.

Avant de commencer la préparation, le manipulateur rassemble sur le plan de travail les éléments nécessaires (matières premières, articles de conditionnement, matériels...) ; il vérifie notamment la qualité des matières premières (limpidité pour les solutions, aspect pour les poudres, étiquetage, date de péremption), l'intégrité des emballages et la date de péremption des matériels stériles éventuellement utilisés.

d)- Réalisation de la préparation

La préparation est réalisée en respectant les instructions de préparation et de manière continue : de la mise en oeuvre des matières premières jusqu'à la préparation terminée en excluant, sauf justification, la conservation d'un produit à un stade intermédiaire.

Chaque fois que cela s'avère nécessaire, un contrôle en cours de préparation permet de garantir le bon déroulement des opérations.

Dans la zone de préparation et de contrôle, tout contenant est identifié par le nom et le statut du contenu (par exemple : préparation en cours, arrêt de la préparation, déchets de fabrication).

Le relevé des données relatives au déroulement des opérations est fait au fur et à mesure, notamment pour faciliter les bilans comparatifs et détecter une éventuelle anomalie lors de la préparation.

- Bonnes pratiques de la Pharmacie Hospitalière

L'ensemble des activités reliées au processus de préparation, notamment les opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle s'inscrit dans le système de gestion de la qualité mis en place. La gestion de la qualité est réalisée selon les principes définis dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière⁴.

L'organisation, l'hygiène, la protection et la formation du personnel réalisant des préparations sont conformes aux principes généraux des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière.

Toute référence à la pharmacopée mentionnée dans les présentes bonnes pratiques correspond à l'ensemble des textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française⁵. Lorsqu'un texte n'est pas publié dans les deux pharmacopées précitées, il peut être fait référence à la pharmacopée d'un autre État membre de l'Union Européenne.

- Moyens et organisation nécessaires à la réalisation d'une préparation.

Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler. La préparation est menée sous la responsabilité du pharmacien par des personnes compétentes, qualifiées

⁴ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BOS 2 bis.

⁵ Articles L5121-1 et L5112-1 CSP

et régulièrement formées, conformément aux textes en vigueur. Pour les pharmacies à usage intérieur, celles-ci doivent en outre avoir fait l'objet des autorisations prévues à l'article L.5126-7 du code de la santé publique, pour les préparations hospitalières, les préparations de médicaments expérimentaux.

Le pharmacien a la responsabilité de décision de réalisation des préparations. Il en apprécie la faisabilité. Il refuse une préparation si selon lui celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou si celle-ci est dangereuse. S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative.

Les locaux et matériels (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, éclairage, ventilation, traitement d'air, température, humidité, etc.) sont exclusivement réservés à l'exécution et au contrôle des préparations, sont adaptés aux opérations effectuées, sont nettoyés et désinfectés et sont conformes aux dispositions précisées dans les textes en vigueur.

Tout appareillage, toute installation de préparation ou de contrôle est qualifiée avant utilisation. Les certificats de qualification sont conservés pendant la "durée de vie" des appareillages et installations.

Toute méthode de préparation et de contrôle est validée avant sa mise en oeuvre. Toutes les modifications de ces méthodes sont suivies impérativement d'une nouvelle validation. Les résultats des validations sont conservés conformément aux règles d'archivage.

Des mesures à caractère organisationnel et technique sont prises pour éviter les contaminations croisées et microbiennes, les confusions et les erreurs.

Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont mis en quarantaine immédiatement après leur réception ou leur préparation et jusqu'à leur libération en vue de leur usage, leur stockage ou leur dispensation.

Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont stockés dans les conditions appropriées et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

Dans les opérations de préparation où cela se justifie, tout écart observé entre le rendement théorique attendu et le rendement effectif est expliqué. Des limites d'acceptation sont établies.

A tout moment au cours du processus, les matières premières, les matériels utilisés et les préparations sont identifiés.

L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes habilitées par le pharmacien.

Après ce bref retour sur les généralités, les différentes préparations inscrites à la pharmacopée peuvent être évoquées.

I.1 Les différentes préparations selon la pharmacopée

Dans la pharmacopée, trois types de préparations existent : officinales, hospitalières et magistrales. Seules les deux dernières intéressent le milieu hospitalier.

I.1.1 Les préparations hospitalières

La définition d'une préparation hospitalière correspond à « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de

sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé »⁶.

Les préparations de cytotoxiques au sein de la PUI de Bretonneau ne correspondent pas à des préparations hospitalières puisque chaque chimiothérapie est destinée à un patient particulier et à une dose précise. Pour répondre à la définition de préparations hospitalières, il faudrait standardiser les doses ainsi que le volume et le type de solvant utilisé selon le produit. Il existe en France des établissements ne fonctionnant qu'avec des doses standardisées, les doses sont déterminées pour faciliter la préparation et obtenir des doses « arrondies ». Par exemple, la dose d'un patient devant recevoir 763 mg de 5 fluorouracile, sa dose sera ramenée à 750 mg. La fabrication sera plus rapide car il existe un dosage commercialisé à 250 mg ainsi qu'un dosage à 500 mg. Les poches pourront même être préparées à l'avance sans même avoir de chimiothérapies en attente. Ces doses standardisées sont possibles à l'aide de rédaction de protocoles entre le prescripteur et le pharmacien. Au CHU Bretonneau le choix a été fait de fabriquer chaque chimiothérapie « à la carte ». Ce ne sont donc pas des préparations hospitalières mais des préparations magistrales.

1.1.2 Les préparations magistrales

Une préparation magistrale correspond à tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un patient déterminé⁷. Comme nous l'avons vu ci-dessus, cette définition correspond à l'activité au sein de l'UBCO.

Chaque chimiothérapie sortant de l'UBCO est identifiée :

- * par un numéro d'ordonnancier,
- * par le nom du patient,
- * le service dans lequel la poche doit être livrée,
- * le nom du cytotoxique ainsi que la dose,
- * le solvant utilisé ainsi que le volume total de la poche,
- * le jour d'administration de la poche,
- * la date de péremption de la poche.

⁶ Article L.5121-1 2° du code de la santé publique

⁷ Article L.5121-1° du code de la santé publique

Pourtant, il reste une problématique à analyser : toutes les chimiothérapies sortant de l'UBCO sont-elles toutes des préparations ?

En effet, on a indiqué précédemment que pour être considéré comme préparation, il fallait au minimum qu'il y ait un acte de mélange. Prenons le cas particulier d'une chimiothérapie intrathécale, constituée par de l'aracytine, du dépomédrol et du méthotrexate. L'aracytine se présente sous forme de lyophilisat. Il faut donc préalablement la reconstituer en une solution, ce qui correspond à une préparation. Par contre, les deux derniers produits se présentent déjà sous forme liquide. Il suffit de prélever le bon volume pour avoir la bonne dose et ensuite d'étiqueter la seringue à tuberculine contenant la chimiothérapie pour qu'elle puisse être ensuite administrée. Dans ce cas précis, on peut dire qu'à aucun moment il n'y a eu un acte de préparation et pourtant ces chimiothérapies sont « préparées » au sein de l'UBCO sous la responsabilité d'un pharmacien.

Les préparations de chimiothérapies sont préparées à partir de produits dangereux aussi bien pour l'environnement que pour toute personne le manipulant. Lors de la manipulation ou de la préparation de ces produits des règles de base doivent être respectées.

I.2 Préparations de médicaments contenant des produits à risque pour le personnel et l'environnement.

I.2.1 Principes

Comme toute préparation, nous avons vu que les préparations de produits à risque suivent les règles générales de bonnes pratiques de préparation ainsi que celles des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. Toutefois, elles doivent répondre à des exigences supplémentaires du fait de leur risque potentiel.

Les substances et préparations dangereuses, de nature biologique ou chimique, sont classées en plusieurs catégories selon la nature du risque d'intoxication.

Le risque d'une préparation dépend de la nature du produit et augmente avec :

- la concentration en produit à risque et sa toxicité intrinsèque,
- la quantité de produit en contact direct avec l'environnement,
- la dispersibilité du produit dans l'air,
- le temps d'exposition.

L'exposition aux produits à risque peut se faire :

- par contact direct (les risques de contact diffèrent selon que la manipulation des produits concerne des liquides ou des poudres) (cf. tableau ci-dessous extrait des BPP)

Le risque d'exposition lors de la manipulation de substances dangereuses peut être classé en 3 niveaux :		
Risque faible (forme liquide)	Risque Modéré (forme liquide)	Risque élevé (forme pulvérulente)
Injection dans un contenant clos Dissolution dans un contenant clos Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants Filtration en ligne dans un récipient clos	Ouverture des ampoules Injection dans un contenant ouvert Dissolution dans un contenant ouvert Filtration dans un contenant ouvert	Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple : pesée, pulvérisation, répartition

- par émission de vapeurs,
- par aérosolisation,
- par émission de poussières,
- par émission d'éléments biologiques (bactéries, virus).

La protection des personnes qui manipulent ces produits est assurée par la mise en place d'une organisation appropriée (mesures relatives au personnel, aux locaux, au matériel, à la préparation, au conditionnement, à l'étiquetage, au contrôle, au transport des préparations, aux déchets, à la gestion des réclamations et à la documentation).

I.2.2 Le personnel

Le personnel manipulant des produits à risque est qualifié et régulièrement formé. Une formation initiale et continue spécifique est donnée au personnel concernant la nature des produits manipulés, les risques encourus et les dispositifs de protection adoptés. Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone, au transport des déchets.

Les femmes enceintes doivent être exclues des activités de préparation et de toute activité susceptible de les mettre en contact avec les produits à risque.

L'habillement et les équipements sont adaptés à l'usage et au risque potentiel encouru, notamment au cours des opérations de nettoyage de l'intérieur de la zone de travail et de changement de matériel.

Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place notamment au niveau immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction. Cette surveillance est assurée par la médecine du travail.

Les incidents de manipulation lors de la préparation, du contrôle ou de la délivrance de produits à risque doivent faire l'objet d'un enregistrement par le médecin du travail et le pharmacien selon une procédure appropriée. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence en cas d'accident sont disponibles sur place. Il comporte notamment sa procédure d'utilisation.

1.2.3 Locaux

Les locaux sont dédiés à cette activité de préparation de produits à risque, sauf exception justifiée.

La protection du produit, du personnel et de l'environnement est assurée, notamment par la mise en place d'un système d'assurance qualité. Les locaux sont identifiés par une signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions, risques, etc).

La communication entre les différents locaux se fait par des sas adaptés et des dispositifs audiovisuels appropriés. Il est important que les pièces permettent un contact visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en oeuvre de mesures correctives rapides en cas d'incident.

Les mouvements d'entrée et de sortie des matières premières, des articles de conditionnement, des produits, du matériel et du personnel se font sans remettre en cause la sécurité du dispositif de protection.

Le local de stockage des matières premières et articles de conditionnement permet de limiter le nombre de ces matériaux dans le local de préparation et ainsi de faciliter le nettoyage et d'éviter les risques de bris ou de confusion. Les transferts se font par l'intermédiaire de conteneurs hermétiques étiquetés permettant un transfert sécurisé.

Toutes les surfaces (murs et sols, plans de travail, etc.) sont conçues pour une parfaite inertie chimique évitant les risques d'adsorption ou de fixation des produits à risque et sont faciles à nettoyer.

Les évacuations d'eau et de fluides disposent de systèmes appropriés pour éviter la contamination de l'environnement. Le système de ventilation des locaux est indépendant et également conçu de façon à éviter la contamination de l'environnement.

Les renouvellements d'air sont suffisants pour éviter la contamination du local et éviter l'accumulation de produits toxiques.

La zone peut être en surpression ou en dépression par rapport à l'environnement extérieur.

Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque.

I.2.4 Matériel

Selon les produits et la nature des opérations effectuées, le matériel et les dispositions mis en œuvre sont adaptés aux risques encourus (risque de contamination croisée, risque de biocontamination, risque de contact cytotoxique, etc.).

Le risque dépend également de la méthode de travail retenue.

I.2.5 Préparation

La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés.

Le risque d'exposition lors de la manipulation de produits toxiques peut être classé en 3 niveaux :

- Risque faible (forme liquide)
- Risque Modéré (forme liquide)
- Risque élevé (forme pulvérulente)

Les méthodes de préparation et les mesures de protection des contaminations chimiques sont adaptées en fonction de ces 3 niveaux. Les méthodes de préparation comportant le risque le plus faible sont à privilégier. Un système de protection adapté est utilisé : poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement.

La séparation entre l'opérateur et les produits toxiques est à privilégier pour éliminer les risques de contact. La qualité des gants, seul contact direct entre le produit et l'opérateur, doit assurer une protection maximale. Il est recommandé d'utiliser un conditionnement en flacons à bouchons percutables et/ou équipés de dispositifs de transfert par rapport aux ampoules quand ils sont disponibles.

Les méthodes de nettoyage sont appropriées et validées.

I.2.6 Conditionnement

L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement doit être le plus court possible.

Si possible, les préparations à risque doivent être présentées prêtes à l'emploi, c'est-à-dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque.

L'emballage secondaire assure la protection de la préparation dans son emballage primaire.

L'utilisation et les caractéristiques de l'emballage secondaire sont déterminées en fonction des risques de détérioration de l'emballage primaire jusqu'à son utilisation et notamment en cas de bris ou de fuite.

La fermeture de chaque emballage est contrôlée.

I.2.7 Etiquetage

L'étiquetage suit les règles générales des bonnes pratiques et de la réglementation en vigueur. Il comporte, de plus, les mentions permettant d'indiquer les conditions particulières de conservation, de transport et d'élimination, de manipulation et les risques(s) encouru(s).

I.2.8 Contrôle

Les mêmes précautions que celles définies pour la préparation conduisent à l'établissement de procédures particulières concernant la protection du personnel, l'échantillonnage et les contrôles de matières premières, et des préparations terminées.

I.2.9 Transport des préparations de produits à risque

Les préparations sont transportées, dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant

la qualité de la préparation (température, délai, protection contre la lumière si nécessaire...).

Après le transport, chaque fois que cela est possible, l'absence de contamination chimique du conditionnement par les produits à risque est vérifiée.

1.2.10 Rejets et déchets

Les conditions de préparation et d'administration des médicaments anticancéreux doivent faire l'objet d'une vigilance constante de la part des professionnels de santé concernés. La même attention doit être portée aux mesures concernant l'élimination des déchets issus de l'utilisation de médicaments anticancéreux.

L'élimination des déchets toxiques doit respecter la réglementation en vigueur. La circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 Février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux présente différents points à respecter et précise notamment les filières d'élimination de ces déchets.

****Typologie des déchets générés par les traitements anticancéreux***

Les traitements anticancéreux sont susceptibles de générer, soit lors de la préparation du médicament, soit lors de son administration au patient, plusieurs types de déchets :

- les déchets souillés de médicaments anticancéreux : dispositifs médicaux et matériels utilisés pour l'administration (présentant alors simultanément un risque infectieux et chimique), poches, tubulures, compresses, gants...

- les médicaments anticancéreux concentrés : médicament avant préparation, reste de médicament, médicament périmé ;

- les déchets assimilables aux ordures ménagères : emballages non souillés, instruments non souillés et équipements individuels de protection (charlotte, surbottes, masques...).

➤ Recommandations concernant les déchets souillés de médicaments anticancéreux

• Synthèse des données scientifiques : Modalités d'élimination

Sur la base de données fragmentaires relatives à la dégradation de quelques produits toxiques, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé d'éliminer les médicaments anticancéreux, ainsi que les déchets issus de leur utilisation, par incinération à une température comprise entre 1000 et 1200° C. Le bien fondé de ces recommandations n'a jamais été validé par des études scientifiques.

C'est pourquoi l'agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME) a engagé un programme d'études R&D sur l'incinération de déchets souillés de médicaments anticancéreux. Dans son guide « Elimination des déchets générés par les traitements anticancéreux, bilan des études R&D - Guide de recommandations - ADEME, septembre 2004 », l'ADEME conclut que la filière de traitement par incinération des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) est apte à recevoir les déchets souillés de médicaments anticancéreux : en effet, l'ensemble des résultats issus à la fois des analyses chimiques et génotoxiques réalisées sur les effluents gazeux et sur les mâchefers montre que l'incinération en faible quantité de médicaments anticancéreux dans les conditions normales de fonctionnement du four de déchets d'activités de soins à risque infectieux ne modifie pas de manière significative la nature des rejets.

• Le cadre réglementaire

L'arrêté du 20 septembre 2002 relatif aux installations d'incinération et de coïncinération de déchets non dangereux et aux installations incinérant des DASRI interdit de procéder à l'incinération de lots de déchets à risques chimiques et toxiques dans ces installations. Cette interdiction vise à prévenir l'incinération de déchets entraînant des rejets atmosphériques ou solides incompatibles avec le souci de protection de l'environnement et de la santé.

Compte tenu des conclusions des études de l'ADEME et du fait que les déchets souillés de médicaments anticancéreux seront collectés en mélange avec les DASRI et ne constituent pas de ce fait des « lots de déchets à risques chimiques ou toxiques », les déchets souillés de médicaments anticancéreux peuvent être éliminés dans des installations incinérant des DASRI.

Sous réserve que les déchets concernés soient exclusivement des déchets souillés de médicaments anticancéreux (et non des restes de médicaments anticancéreux), ces déchets sont conditionnés et collectés en mélange avec les DASRI avant d'être éliminés par la filière des DASRI du producteur de déchets (établissement de santé ou professionnel de santé en libéral), à condition que celle-ci aboutisse à une incinération.

Nous vous rappelons que ces déchets ne peuvent en aucun cas être dirigés vers une filière des DASRI par prétraitement par des appareils de désinfection. Si la filière habituelle des DASRI du producteur de déchets (établissement de santé ou professionnel de santé en libéral) aboutit à un prétraitement par des appareils de désinfection, le producteur de déchets met en place une filière spécifique DASRI ayant comme exutoire l'incinération des DASRI. Les producteurs de déchets concernés doivent parfaitement identifier les emballages contenant les déchets souillés de médicaments anticancéreux par un étiquetage spécifique précisant l'obligation d'incinération.

La mise en place d'une seule filière pour les DASRI et les déchets souillés de médicaments anticancéreux présente différents avantages :

- simplicité pour les professionnels de santé et les personnels en charge de l'élimination des déchets, donc un risque d'erreur moindre et une meilleure application du tri des déchets au sein des établissements ;
- optimisation de la gestion des déchets ;
- coût moindre pour les établissements de santé et les autres producteurs de déchets.

➤ Recommandations concernant les médicaments anticancéreux concentrés

Les médicaments anticancéreux concentrés et les filtres du système de ventilation des hottes à flux laminaire vertical et des isolateurs sont impérativement éliminés par une filière spécifique aux déchets dangereux garantissant l'incinération à 1200°C.

➤ Réduction des déchets liés à l'utilisation des médicaments anticancéreux

Afin de réduire le coût de l'élimination des déchets liés à l'utilisation des médicaments anticancéreux, il convient de réduire les déchets souillés de médicaments anticancéreux à tous les niveaux de la filière de production :

- au niveau de la politique de l'établissement de santé en matière d'équipements de protection collective ;
- au niveau des achats des médicaments anticancéreux et des emballages pour les déchets ;
- au niveau de la préparation du médicament ;
- au niveau de l'administration du médicament.

Il est également impératif que le personnel soit formé au tri des déchets à la source et qu'il soit conscient des enjeux sécuritaires, environnementaux et économiques liés à cette activité.

Une zone spéciale est prévue pour les vêtements contaminés qui sont nettoyés séparément s'ils ne sont pas à usage unique. Les tenues à usage unique sont recommandées compte tenu des difficultés de validation du nettoyage et de la décontamination chimique nécessaires à une utilisation multiple.

La durée de stockage des déchets est limitée dans le temps.

1.2.11 Gestion des anomalies et des réclamations

L'évaluation de la préparation comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les anomalies par rapport aux procédures établies.

Aucune préparation n'est libérée et distribuée avant que le pharmacien en charge de cette libération ait certifié qu'elle réponde aux spécifications établies.

Les réclamations concernant les préparations distribuées sont examinées, les causes des défauts de préparation sont recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne la préparation défectueuse elle-même, mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

Toute préparation non conforme est identifiée, isolée et conservée dans une protection adéquate jusqu'à la détermination de la cause de la non-conformité. Toute anomalie est examinée et enregistrée. Une action corrective est mise en oeuvre dans les meilleurs délais.

Si la non conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ni à un non-respect du mode opératoire et si l'anomalie a entraîné des effets indésirables graves non répertoriés dans la bibliographie, une déclaration doit être faite au centre régional de pharmacovigilance.

1.2.12 Documents

Les documents doivent :

- être créés, modifiés, diffusés selon un processus maîtrisé, par un pharmacien en charge de l'assurance qualité
- être vérifiés, approuvés, indexés, datés et signés par les personnes compétentes et autorisées
- faire l'objet d'une liste de référence indiquant la version en vigueur ;
- être connus et compris des utilisateurs
- être tenus à jour et accessibles à ceux qui en ont besoin, tout en respectant le secret professionnel

- être retirés de tous les points de diffusion et d'utilisation dès qu'ils ne sont plus valables, pour être archivés selon la réglementation.

Ils sont gérés par une procédure de maîtrise des documents qui prévoit leurs conditions de création, de modification, de gestion, de diffusion et d'archivage.

La procédure de maîtrise des documents permet de s'assurer, que lors de leur création ou de leur modification, les documents :

- sont conçus de manière homogène ;
- portent un titre ou un objet définissant leur domaine d'application ;
- ont une origine identifiable (structure et auteurs) ;
- sont indexés et comportent des indices de révision identifiant les versions ;
- comportent la mention des textes en vigueur et documents de référence, le cas échéant.

Une liste indiquant les versions en vigueur des documents est établie.

La procédure de maîtrise des documents décrits également :

- les modalités de diffusion des documents afin qu'ils soient connus, compris et accessibles, tout en assurant le respect du secret professionnel
- le nombre de copies diffusées ainsi que leur localisation, leurs destinataires
- le mode d'identification, de conservation, de localisation et de classement des originaux
- le processus de retrait des documents périmés
- un répertoire des procédures et modes opératoires en vigueur, tenu à jour par le pharmacien en charge de l'assurance qualité.

La durée d'archivage des documents pharmaceutiques et médicaux est conforme à la réglementation en vigueur.

En complément de la documentation décrite pour l'ensemble des préparations, certaines procédures spécifiques sont mises en oeuvre :

- Les mesures de protection et de sécurité,
- La mise à jour des fiches de données de sécurité,
- La conduite à tenir en cas d'incident en cours de fabrication, de défaillance d'un dispositif, etc.
- Le nettoyage et inactivation si possible des produits à risque sur les surfaces inertes,
- L'élimination des déchets,
- La réception d'emballages endommagés,
- La destruction des produits périmés et/ou non administrés.

Les interventions du personnel étranger au service, et notamment, celui des services d'entretien et de maintenance sont enregistrées.

La liste des antidotes lorsqu'ils existent est établie.

II. Contrôles et automatisation de ceux-ci dans le contexte des préparations de chimiothérapie

Les contrôles analytiques des préparations de chimiothérapies peuvent être considérés comme une obligation réglementaire selon l'interprétation qui est faite des BPP. Quoi qu'il en soit, la réalisation de ces contrôles serait une garantie supplémentaire au niveau de la qualité de fabrication. En effet, seraient connus la concentration du principe actif, le nom du principe actif effectivement présent dans la poche ainsi que le solvant utilisé.

Avant d'étudier les méthodes d'identification et de dosage puis les méthodes de contrôle existantes, nous verrons que la mise en place d'un tel contrôle doit respecter les contraintes organisationnelles propres à l'UBCO.

II.1 Contraintes organisationnelles liées à l'automatisation

L'acquisition de matériel de dosage étant relativement récente et onéreuse, les pharmaciens libèrent le cas échéant les préparations au vu de contrôles simples existants.

II.1.1 Contrôle existant avant l'automatisation

Les contrôles des préparations magistrales sont obligatoires. En effet, dans le chapitre 2.3.4 des BPP intitulé « contrôles réalisés », il est indiqué que « les contrôles réalisés concernent notamment les matières premières..., **les préparations terminées** ». «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) »

Désormais, il existe des moyens permettant de contrôler ces chimiothérapies, et d'après ce texte il apparaît que ces contrôles deviennent une obligation ou le soient déjà. Tout est question d'interprétation.

Chaque préparation de cytotoxique est caractérisée par un principe actif :

- ✓ à une dose donnée,
- ✓ à une concentration donnée,
- ✓ dans un solvant donné.

Ces quatre paramètres sont assez simples à vérifier.

Principe actif

Avant toute chose, il est nécessaire de vérifier que le bon principe actif est utilisé. Pour cela, un contrôle visuel de l'étiquette est opéré. Le principe actif est considéré comme matière première, c'est l'industriel qui libère les lots (la possibilité d'obtenir le certificat d'analyse des matières premières ainsi qu'une procédure appropriée doivent donner toutes les garanties concernant son identité et sa qualité)

Dose

La vérification de la dose s'opère tout d'abord lors de la préparation en contrôlant le volume de la seringue. Puis, un deuxième contrôle intervient : contrôle visuel du nombre de flacon(s) utilisé(s) pour la préparation et éventuellement vérification du volume d'un reste (dans les cas où un flacon doit être entamé pour faire la préparation). Certaines unités ne peuvent garantir la mise en place du véritable double contrôle (niveau de la seringue vérifié par un tiers). Il est alors d'usage de ne pas utiliser de gros volumes de principes actifs et de privilégier l'utilisation de plusieurs flacons qui feront l'objet d'un contrôle type « plein/vide ». L'approximation visuelle du reliquat du dernier flacon constituant l'erreur possible de sous ou surdosage de la préparation.

Il est également possible de contrôler par pesée c'est-à-dire peser la poche avant et après la préparation, la différence de volume correspondant au volume injecté. Ceci n'est pas forcément possible pour toutes les préparations et génère un temps de manipulation supplémentaire. La densité des produits étant relativement proche, ce contrôle ne peut constituer à lui seul un contrôle total (identification des flacons requise)

Concentration

Le contrôle de la dose étant intervenu, pour avoir la bonne concentration, il suffit de vérifier le volume de la poche utilisée. Dans le cas de lyophilisat à reconstituer, il est nécessaire de vérifier que le solvant est le bon et que le volume de reconstitution est également juste.

Solvant

Pour les préparations en poche (ce qui est le cas pour la majorité des chimiothérapies), une vérification visuelle est réalisée afin de s'assurer que le produit se trouve dans la bonne poche de solvant.

Qualité de la solution reconstituée

Enfin, un contrôle visuel est opéré afin de confirmer que le produit est bien dissout après reconstitution (absence de cristaux en suspension- solution limpide).

L'organisation au sein de l'UBCO sans l'analyseur s'articule comme telle :

1°) Une chimiothérapie est validée, la fiche de fabrication définissant les volumes à prélever, le nombre de flacons à prélever, la poche de solvant ainsi que leurs numéros de lot est imprimée et le plateau contenant les matériels de transfert nécessaires à la fabrication est réalisé. Puis une personne différente de celle ayant réalisé le plateau vérifie que le solvant ainsi que le volume est identique aux instructions de la fiche de fabrication sans oublier le nombre de flacons de principe actif aux bons dosages. Les numéros de lot de la poche et des produits ne sont pas revérifiés.

2°) L'ensemble peut alors passer en stérilisation et arriver à la phase de fabrication. Le préparateur ou le pharmacien en charge de la fabrication vérifie alors avant toute action de préparation qu'il a bien la fiche de fabrication correspondant au panier (même patient, même dose et même numéro d'ordonnancier). Il doit vérifier également qu'il a effectivement les bonnes quantités de produits avec les bons numéros de lot.

3°) Une fois la poche fabriquée, un contrôle visuel est réalisé par un externe, un interne, un préparateur ou un pharmacien. La personne ayant fabriqué dicte le numéro d'ordonnancier de la poche, le nom du patient, le service où doit être livrée la poche, le nom du principe actif ainsi que la dose, le solvant et le volume total de la poche et enfin le jour d'administration avec la date de péremption et les conditions de conservation. Ces données sont vérifiées grâce à la fiche de fabrication.

Puis, la personne ayant effectuée la préparation décrit les différentes étapes de la fabrication : il dicte les numéros de lot des principes actifs (éventuellement dans le cas des lyophilisats le solvant de reconstitution), le volume prélevé dans chaque flacon. Il donne enfin le type de solvant dans lequel le principe actif est injecté ainsi que le numéro de lot du solvant. En cas de non concordance entre les informations données par le préparateur et la fiche de fabrication, une non-conformité est enregistrée. Par exemple, pour un mauvais numéro de lot : la fiche de fabrication est transmise au pharmacien qui modifie le lot dans la fiche patient, ce qui permet d'avoir une traçabilité optimale (mise à jour du dossier de lot patient).

4°) Une fois ce contrôle effectué, la fiche de fabrication est laissée à la sortie du sas de fabrication. Une personne de l'UBCO peut alors prendre le panier contenant la chimiothérapie et effectuer l'envoi de la poche dans le service.

La mise en place d'un contrôle analytique exige de tenir compte des contraintes organisationnelles.

II.1.2 Contraintes organisationnelles liées à l'arrivée d'un automate de contrôle

L'installation d'un contrôle analytique doit pouvoir s'intégrer dans « la vie de l'UBCO ». Il faudra donc respecter certaines contraintes organisationnelles.

Tout d'abord l'automate capable de réaliser ces contrôles doit pouvoir être logé au sein de l'UBCO et aussi respecter « le sens de préparation », c'est-à-dire respecter la marche en avant.

L'arrivée d'un analyseur va engendrer notamment des modifications profondes des contrôles. En effet, les contrôles visuels effectués une fois la poche fabriquée ne seront soit plus nécessaires soit allégés (juste une vérification du numéro d'ordonnancier, du nom du patient, du lieu de livraison et de la dose à administrer suffiront). Or, si cette étape est supprimée, le double contrôle au niveau des numéros de lot ne sera plus réalisé, il faudra donc trouver une parade à ce problème.

Un autre problème apparaît : après le contrôle visuel, la poche était considérée comme « libérée » donc tout le personnel sans exception pouvait s'occuper de l'étape de récupération des chimiothérapies au niveau des sas de

sortie jusqu'à l'étape d'envoi de celles-ci. Le pharmacien libérait alors de façon tacite les préparations ayant subi la série des contrôles mis en place. Or, avec un contrôle final de libération des préparations, seuls les externes, internes, préparateurs et pharmaciens pourront s'occuper de récupérer les paniers ainsi que les échantillons correspondant à chaque préparation. Les ouvriers professionnels seront donc exclus de cette activité.

De plus, il existe un engagement envers les services d'hospitalisation de jour : les attentes de chimiothérapies reçues à l'UBCO la veille doivent être livrées une heure après validation. L'analyseur pourrait avoir comme impact d'augmenter ce temps de livraison. Si tel est le cas, il faudra donc obtenir l'aval des services de soins et modifier les contrats client fournisseur dans le dispositif certifié.

Ces contraintes devront être prises en compte dans le choix de la méthode d'identification et de dosage.

II.2 Méthodes d'identification et de dosage d'après la pharmacopée

Une molécule peut être analysée qualitativement (méthode d'identification) et quantitativement (méthode de dosage).

II.2.1 Méthode d'identification

Les méthodes d'identification décrites dans ce paragraphe s'appuient sur la pharmacopée européenne 4^{ème} génération.

Une méthode d'identification permet d'avoir la certitude que la matière première utilisée est belle et bien celle indiquée sur l'étiquetage ou encore que la chimiothérapie préparée contient bien le produit prescrit par le médecin.

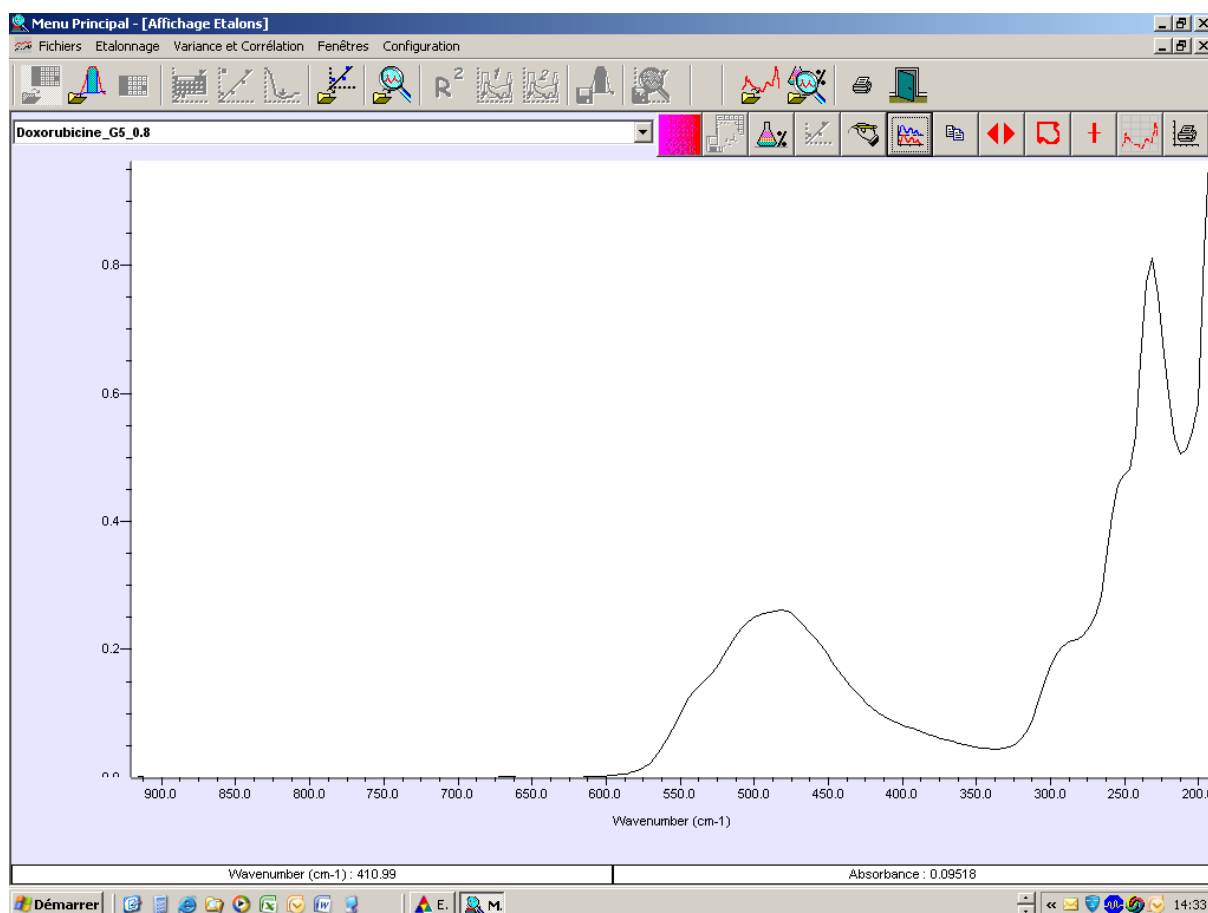
On retrouve dans la pharmacopée européenne de nombreuses méthodes d'identification physiques et physico chimiques comme déterminer le point de fusion d'un produit, sa viscosité ou encore déterminer son point de solidification... Ici, seules les méthodes qui pourraient être mise en place au sein de l'UBCO vont être présentées, à savoir :

- la spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible,
- la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge,
- la chromatographie en phase gazeuse,

- la chromatographie sur couche mince,
- la chromatographie liquide.

II.2.1.1 La spectrophotométrie d'absorption

a) Dans l'ultraviolet et le visible, la spectroscopie d'absorption repose sur la détermination de l'absorbance. Les spectromètres utilisés pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région de 200 nm à 800 nm et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance⁸. Chaque molécule possède dans l'UV-visible un spectre qui lui est propre avec des absorbances qui varient entre 200 et 800 nm. A partir de la comparaison de ce spectre à un spectre de référence, la molécule pourra être identifiée.

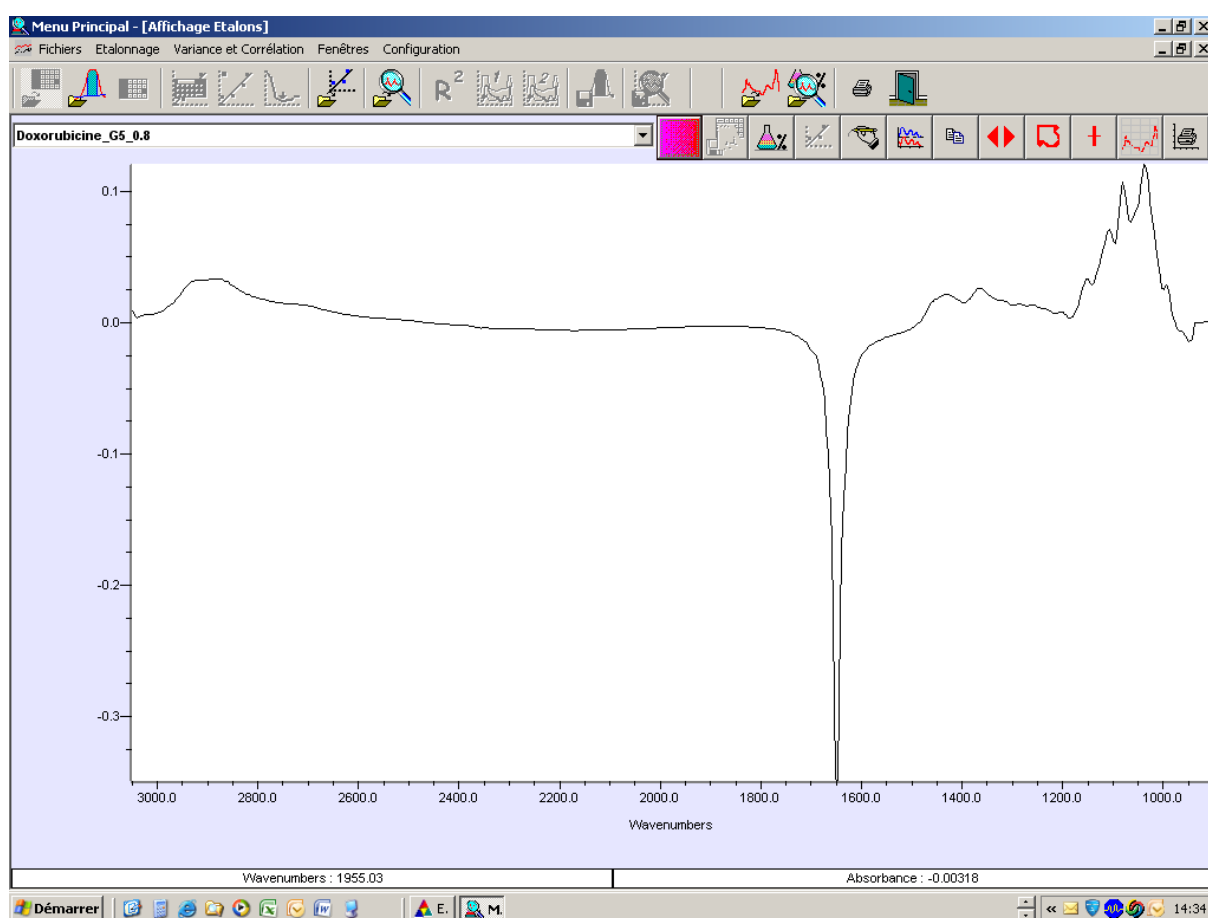


Exemple d'un spectre UV-Visivle d'une doxorubicine à 0.8g/L dilué dans du

G5

⁸ Pharmacopée Européenne - 4^{ème} édition

b) Dans l'infrarouge, la spectroscopie d'absorption repose sur des spectrophotomètres adaptés aux mesures dans la région de 4000 cm^{-1} à 670 cm^{-1} . Cette méthode comme la précédente repose également sur la mesure de l'absorbance. L'identification d'une molécule se fait en préparant la substance à examiner ainsi que la substance de référence de la même façon et d'enregistrer ensuite les spectres entre 4000 cm^{-1} à 670 cm^{-1} dans les mêmes conditions opératoires.



Exemple d'un spectre infra rouge d'une doxorubicine à 0.8g/L dilué dans du G5

Ces deux méthodes sont donc complémentaires.

II.2.1.2 Méthodes séparatives par chromatographies

a) La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles : une phase stationnaire contenue dans une colonne et comme phase mobile un gaz vecteur qui traverse cette phase stationnaire. Cette méthode est applicable seulement aux substances qui se volatilisent dans les conditions de température utilisées. C'est pour cette raison que cette méthode qui ne pourrait s'appliquer à tous les produits cytotoxiques ne sera pas décrite plus en détail.

b) La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre, de métal ou de plastique. Des solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'absorption, de partage ou d'échanges d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés (solutions d'analytes) dans un solvant ou mélange de solvants approprié (phase mobile) à travers la couche mince. (cf figure n°1)

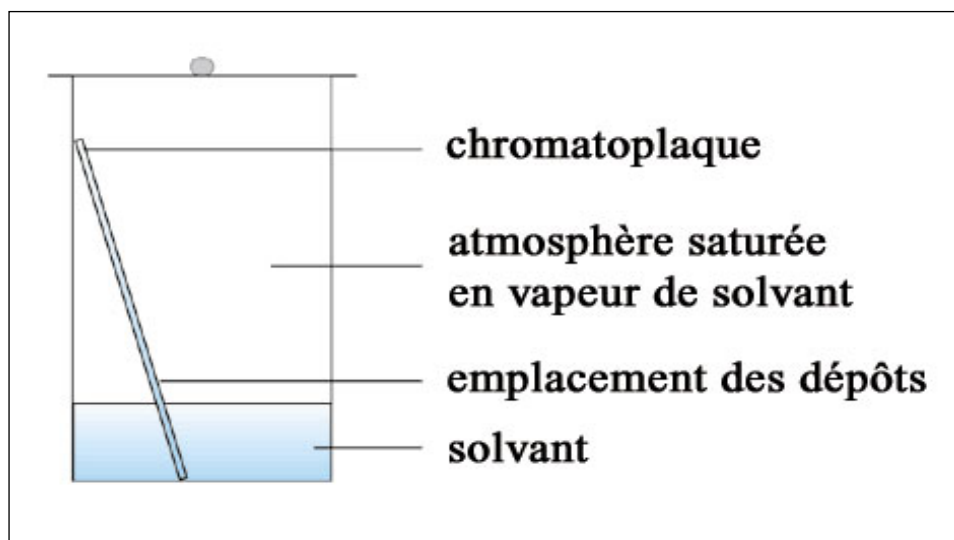


Figure 1 : Schéma d'une chromatographie sur couche mince ascendante

Pour réaliser ce type d'identification, il faut tapisser les parois de la cuve avec du papier filtre puis verser dans la cuve à chromatographie une quantité de phase mobile suffisante par rapport aux volumes de la cuve pour obtenir après imprégnation du papier filtre une hauteur de liquide adaptée aux dimensions de la plaque. Pour saturer la cuve, il faut la fermer avec le couvercle puis laisser reposer à 20-25°C pendant 1 heure. Puis, il faut déposer sur la plaque les dépôts des produits à analyser (chaque dépôt doit être séparé d'au moins 10 mm et placé sur une ligne parallèle au bord inférieur de la plaque). Lorsque le solvant des solutions déposées est évaporé, la plaque est mise dans la cuve sachant que les dépôts doivent toujours rester au dessus du niveau de la phase mobile. Ensuite, la cuve est refermée pour maintenir l'atmosphère saturée et la plaque est retirée lorsque la phase mobile a parcouru la distance souhaitée.

L'identification se fait par comparaison visuelle de la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. La comparaison porte sur la coloration, les dimensions et le facteur de rétention (R_f) respectifs des deux tâches. R_f est défini comme étant le rapport entre la distance séparant le point de dépôt du centre de la tâche et la distance parcourue par le front du solvant à partir du point de dépôt (cf figure 2).

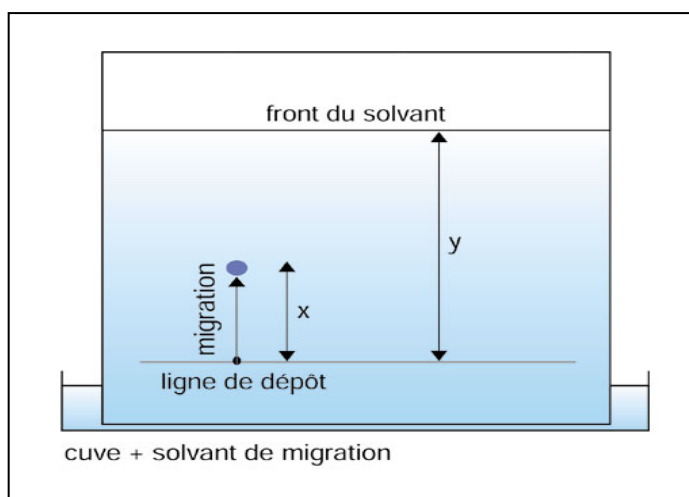


Figure 2 : Rapport frontal ($R_f = x/y$)⁹

⁹ <http://www.123bio.net/cours/chromato/images/chromatoplaque.jpg>

c) La chromatographie liquide est une technique de séparation reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles : une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui la traverse. L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique, d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données. La phase mobile délivrée circule à travers la colonne généralement à débit constant puis passe à travers le détecteur. En résumé, un fluide appelé phase mobile parcourt un tube appelé colonne. Cette colonne peut contenir des "granulés" poreux (colonne remplie) ou être recouverte à l'intérieur d'un film mince (colonne capillaire). Dans les deux cas, la colonne est appelée phase stationnaire. A l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers la colonne. Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange, appelés généralement les solutés, sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne.

De ce phénomène appelé rétention, il résulte que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont différentes. Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés.

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. En effet, il dirige sur un enregistreur un signal constant appelé ligne de base en présence du fluide porteur seul ; au passage de chaque soluté séparé il conduit dans le temps à l'enregistrement d'un pic.

Dans des conditions chromatographiques données, le "temps de rétention" (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté), caractérise qualitativement une substance¹⁰.

¹⁰

[http://www.ac.nancy.metz.fr/enseigne/physique/chim/Jumber/HPLC/Chromatographie en phase liquide fichiers/hplc.html](http://www.ac.nancy.metz.fr/enseigne/physique/chim/Jumber/HPLC/Chromatographie%20en%20phase%20liquide/fichiers/hplc.html)

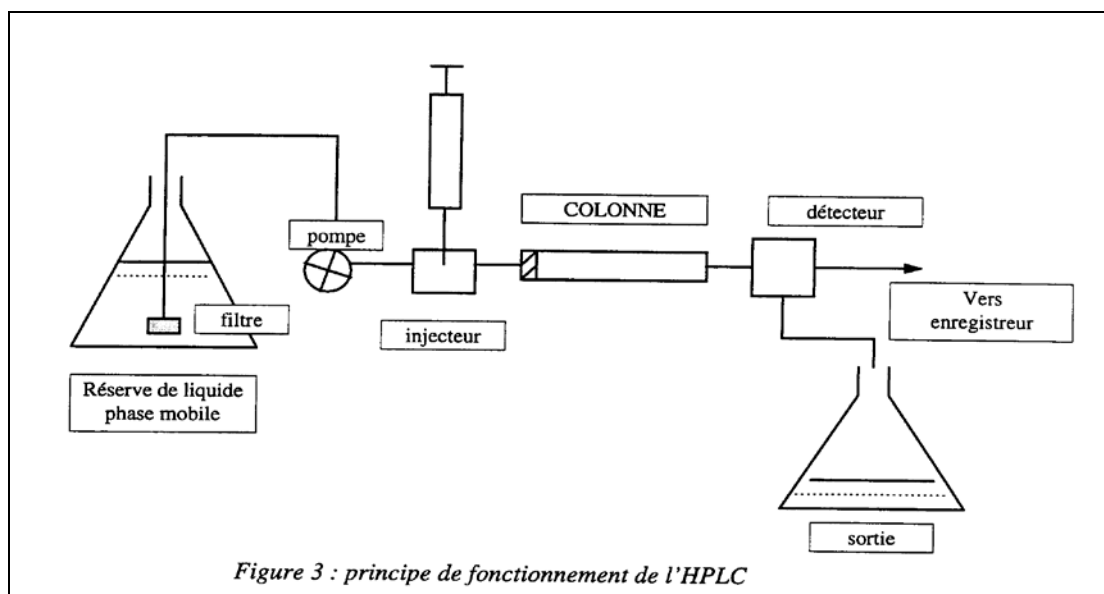


Figure 3 : Principe de fonctionnement de l'HPLC

L'identification du produit se fait par l'analyse du chromatogramme du produit en comparaison avec le chromatogramme du produit de référence (témoin). Pour pouvoir effectuer cette analyse, il faut toutefois avoir obtenu une bonne séparation c'est-à-dire obtenir une séparation distincte des pics correspondant à chacun produits. Le temps de rétention est une caractéristique de chaque soluté dans des conditions opératoires fixées (cf figure 4).

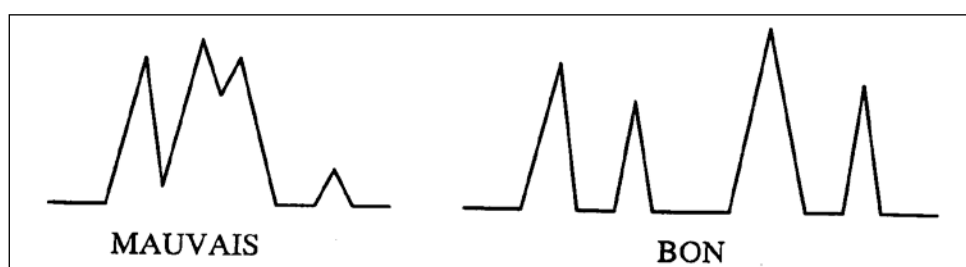


Figure 4 : Exemple d'une mauvaise et d'une bonne séparation.

Une fois que la molécule a été analysée de manière qualitative, il reste encore à effectuer une analyse quantitative.

II.2.2 Méthode quantification par dosage

Les analyses quantitatives effectuées en fonction des méthodes de dosage sont décrites ci-après.

II.2.2.1 Spectroscopie d'absorption

Deux méthodes existent : UV et visible d'une part et l'IR d'autre part.

a) Ultraviolets et visibles

Le dosage par la spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible repose sur la loi de Beer Lambert.

La loi de Beer Lambert est définie par la formule suivante :

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

A = L'absorbance

T = I/I_0

I₀ = Intensité du rayonnement monochromatique incident

I = Intensité du rayonnement monochromatique transmis

Cf figure 5

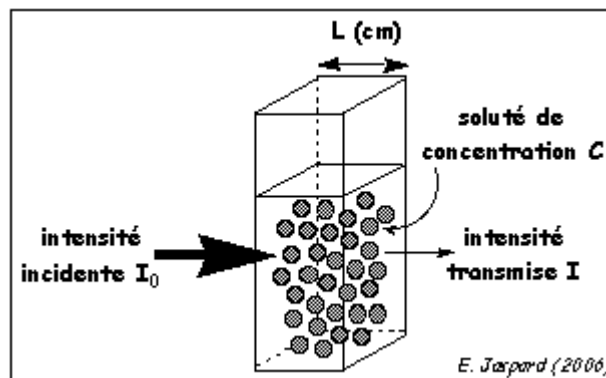


Figure 5 : Schéma explicatif de la loi de Beer Lambert

L'absorbance est également définie par l'équation suivante :

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

A = L'absorbance

ϵ = Absorbance molaire exprimée en $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

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

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

Pour trouver la concentration de la solution à analyser, on a donc juste besoin de connaître l'absorption molaire du composé. La longueur de la cuve est connue et l'absorbance est mesurée par le spectrophotomètre.

On peut également effectuer des mesures quantitatives à l'aide de l'infra rouge.

Le dosage par IR repose également sur la loi de Beer Lambert comme pour l'UV-Visible :

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

A = L'absorbance

T = I/I_0

I_0 = Intensité du rayonnement monochromatique incident

I = Intensité du rayonnement monochromatique transmis

Cf figure 5

L'absorbance est également définie par l'équation suivante :

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

A = L'absorbance

ϵ = Absorbance molaire exprimée en $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

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

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

Au départ, l'IR n'était utilisé que pour la reconnaissance des molécules et non pour le dosage analytique. A cela, deux raisons :

- La première : les coefficients d'absorption molaires sont généralement dix fois plus faibles que les coefficients équivalents dans le domaine UV-Visible. Il a donc fallu avoir des détecteurs plus performants capables de détecter des absorbances plus faibles que dans l'UV-Visible.
- La seconde : pour avoir des mesures quantitatives avec un bon coefficient de corrélation, l'absorbance doit être comprise entre 0.26 et 0.7. Par contre, en dehors de cet intervalle, la précision décroît rapidement.

Lorsqu'un composé donne une bande d'absorption avec un signal fort (c'est-à-dire une bande étroite et bien définie), celle-ci peut alors être utilisée pour effectuer une analyse quantitative.¹¹

II.2.2.2 Chromatographie HPLC

L'analyse quantitative en HPLC se base sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration du produit analysé (cf figure 4).

Deux méthodes vont être décrites : la méthode de l'étalonnage externe et la méthode des ajouts dosés.

*Méthode de l'étalonnage externe :

Pour cette méthode, il faut disposer du produit à analyser à l'état pur. Ceci va permettre de réaliser une gamme d'étalonnage. Il sera obtenu une gamme d'étalonnage définie en abscisse par la concentration du produit (m) pour un volume constant V et en ordonnée l'aire du pic. (cf figure 6). Une fois cet étalonnage fait, il suffit de reporter l'aire du pic (Ae) sur la droite pour déterminer la concentration du produit analysé (Me).

¹¹

http://books.google.fr/books?id=0DpzHgeY3NsC&pg=PA772&lpg=PA772&dq=principe+dosage+quantitatif+par+infrarouge&source=web&ots=VtMWHL8H5k&sig=iyC_xjHn6QgaARC5NmmF5x2HMrU&hl=fr&sa=X&oi=book_result&resnum=1&ct=result#PPA772,M1

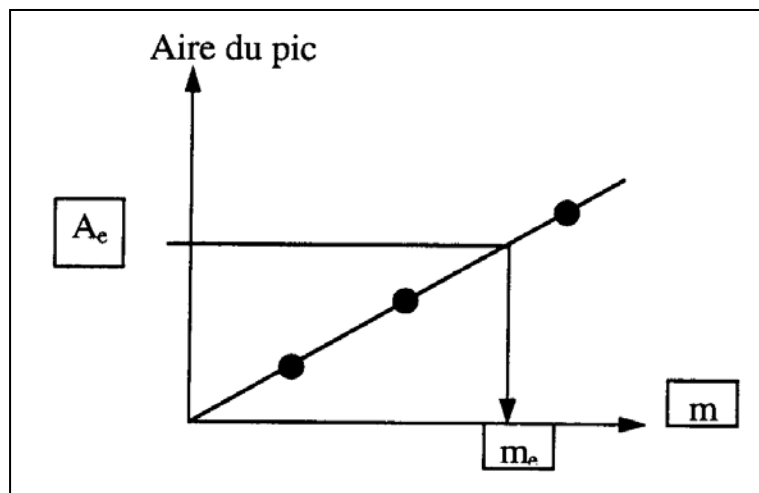


Figure 6 : Méthode de l'étalonnage externe.

L'aire du pic se calcule en assimilant le pic du chromatogramme à un triangle dont les côtés sont les deux tangentes du pic au point d'inflexion (cf figure 7).

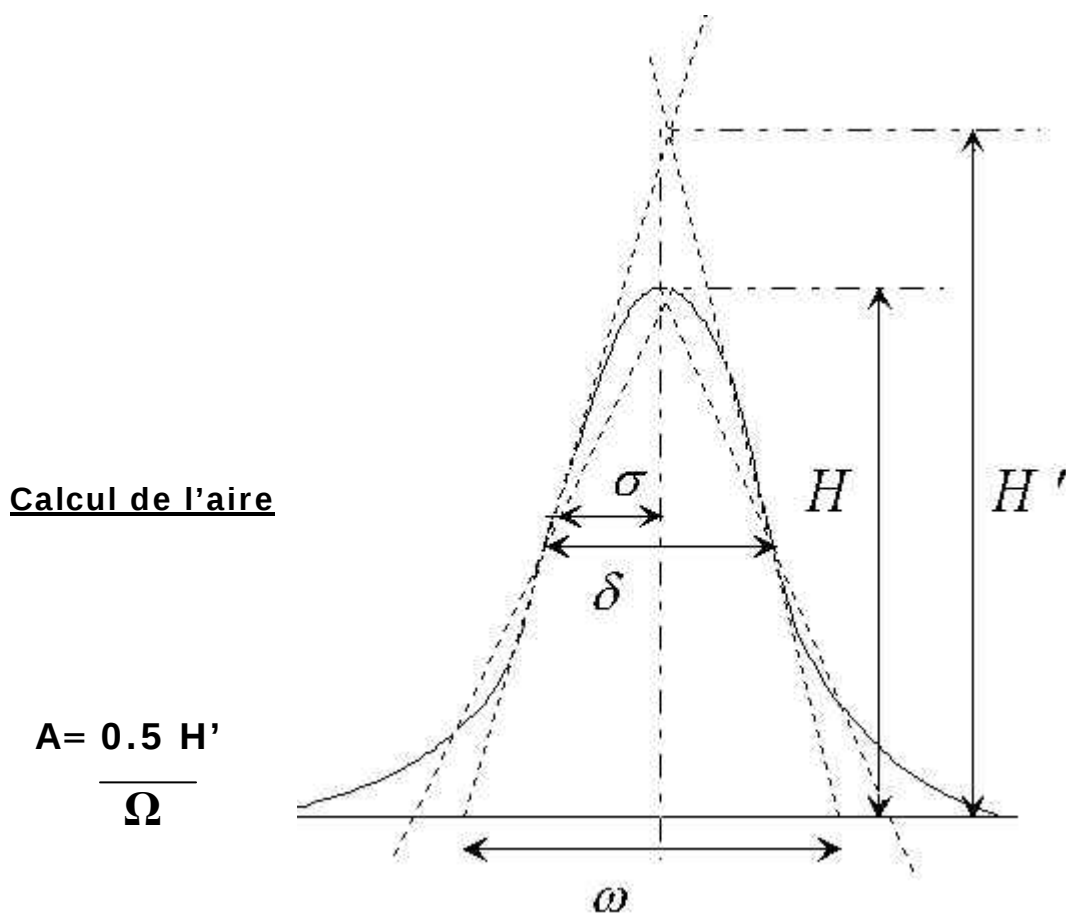


Figure 7 : Calcul de l'aire d'un pic de chromatographie¹²

¹² http://209.85.129.132/search?q=cache:nkECiZQ1360J:www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/CHIM/Jumber/Chromato/Chromato_gen_fichiers/CHROMATO.html+m%C3%A9thodes+des+ajouts+des%C3%A9s&hl=fr&ct=clnk&cd=4&gl=fr&lr=lang_fr

***Méthode des ajouts dosés :**

La deuxième méthode possible est celle des ajouts dosés. Comme la précédente méthode, elle nécessite également de posséder le produit pur qu'on veut analyser.

Après avoir analysé l'échantillon, des quantités connues Δm du produit sont ajoutées à l'échantillon avant de le chromatographier à nouveau (faire au minimum deux ajouts : m_1 et m_2 par exemple), ce qui entraîne une variation de l'aire du pic ΔA (soit $A_2 - A_1$) (cf figure 8).

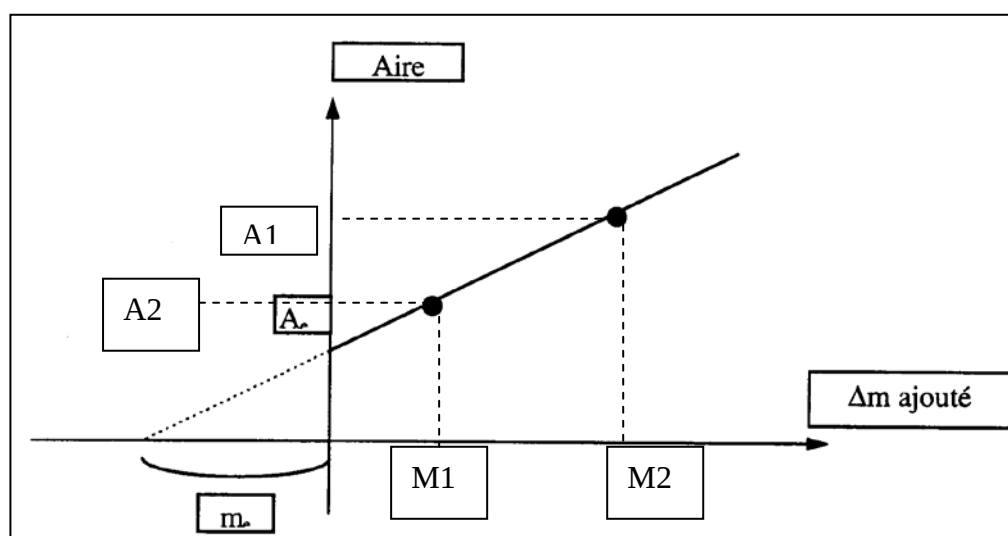


Figure 8 : Méthodes des ajouts dosés

On peut donc déterminer M_e (masse échantillon) par cette méthode.

Soit M_e la masse du produit contenu dans l'échantillon à analyser :

$$(\Delta A / \Delta m) = A_e / M_e \text{ soit } M_e = A_e * (\Delta A / \Delta m)$$

Grâce à l'HPLC, la concentration d'une solution inconnue pour un composé donné est donc déterminée par plusieurs méthodes. Cependant, cette méthode nécessite d'avoir le produit pur et un certain temps de mise en place pour pouvoir effectuer des dosages. Par contre, cette méthode se révèle extrêmement précise.

Après cette étude des différentes méthodes d'identification et de dosage, nous allons décrire les méthodes existantes sur le marché.

II.3 Les trois méthodes disponibles sur le marché

Sur le marché actuel, trois sociétés proposent chacune une méthode propre.

II.3.1 Varian (technique HPLC+ FIA couplé à une barrette de diodes)

La société VARIAN propose un automate couplant la technique FIA (Flow injection analysis) et la technique HPLC.

L'analyse par injection en flux continu (Flow Injection Analysis, FIA¹³) consiste, dans son principe le plus simple, en l'injection d'un petit volume (μL) d'une solution échantillon dans un fluide en mouvement. Ce liquide transporteur, qui se déplace de façon continue, n'est pas segmenté, et la zone formée par l'injection répétée de l'échantillon est ainsi transportée vers un détecteur. Ceci a pour but d'enregistrer les variations d'un paramètre physique ou physico-chimique caractéristique de l'échantillon ou, le plus souvent, de l'un de ses éléments constitutifs.

L'automate est constitué :

- d'un passeur d'échantillons automatique,
- d'une pompe binaire,
- d'un sélecteur de solvants,
- de colonnes pour la technique HPLC,
- d'un détecteur à barrette de diode
- d'un logiciel qui pilote toutes ces applications et analyse également les chromatogrammes obtenus.

Le passeur d'échantillon est constitué d'un injecteur automatique équipé d'un compresseur intégré associé à une aiguille amenant l'air comprimé (aide au

¹³ BLAIN. S. : Analyse par injection en flux continu, 10/03/2006 réf P1510 des techniques de l'ingénieur.

prélèvement de l'échantillon, évitement du dégazage des échantillons) et d'une aiguille d'injection. Les échantillons sont disposés sur un carrousel (possibilité de mettre 84 échantillons sur celui-ci). Le lavage du système d'injection est assuré pendant le temps de l'analyse. Le prélèvement de l'échantillon se fait par perçage du septum du flacon par l'aiguille d'injection puis aspiration du produit. De l'air comprimé peut être appliqué dans le flacon pour aider au prélèvement.

L'échantillon passe alors en FIA ou en HPLC. L'automate est équipé d'un module possédant des vannes de sélection sur 6 solvants, des vannes de sélection de 5 colonnes et un four colonne. Ceci permet d'éviter de changer de solvant et/ou de colonnes entre chaque échantillon.

Une fois l'échantillon passé sur la colonne ou en FIA, il est détecté par une barrette de diodes fonctionnant de 190 à 950 nm. Il est équipé de deux lampes : Deutérium (UV) et Halogène (IR).

Une fois le dosage effectué le logiciel l'enregistre et les fichiers acquis peuvent alors être exportés sous divers format (Excel, Word ou ASCII).

11.3.2 Technique par chromatographie sur couche mince

Depuis 10 ans, l'institut Gustave Roussy à Paris réalise des contrôles de chimiothérapies grâce à la technique de chromatographie sur couche mince. C'est une technique semi automatisée commercialisée par la société CHROMACIM.

Pour chaque molécule, une gamme d'étalonnage est réalisée mais cette gamme ne couvre pas les concentrations thérapeutiques usuelles, il faut donc diluer les échantillons avant de les contrôler. C'est le même problème qu'avec l'HPLC. Les points de contrôle ainsi que la gamme d'étalonnage sont réalisés sous hotte à flux laminaire à partir d'un reste de cytotoxiques.

Le matériel utilisé est une plaque de silice de 20 cm sur 10 cm sur laquelle 32 emplacements au maximum existent ainsi qu'une cuve dans laquelle la plaque sera placée pour faire migrer les échantillons. La répartition des 32 emplacements se fait comme telle :

- * 5 points de gamme (à chaque contrôle des points de gamme sont effectués).
- * 1 point de contrôle de concentration connu avant les premiers échantillons.
- * 25 échantillons à identifier et doser.
- * 1 point de contrôle de concentration connu après les échantillons.

En revanche, chaque plaque correspond à une seule molécule : différentes molécules ne peuvent être mélangées pour une question de place sur la plaque (il faut par molécule 5 points de gamme et 2 points de contrôles).

Les échantillons sont déposés sur la plaque grâce à un « déposeur » automatisé. Il n'y a pas de contact entre le capillaire et la silice, c'est avec un spray que l'on dépose des bandes carrées de 4 mm.

Selon la concentration de la préparation et l'absorption de la molécule, le volume utilisé pour effectuer ces dépôts s'échelonnent entre 300 nL et 3 µL. Il faut environ 20 minutes pour déposer tous les échantillons.

Une fois cette tâche effectuée, la plaque est placée dans la cuve et les échantillons migrent horizontalement. Cette étape peut prendre entre 5 minutes si la cuve est saturée et 15 minutes si elle ne l'est pas.

A la fin de la migration, les taches doivent être à la même hauteur et le Rf de chaque échantillon doit être le même. Si sur la plaque deux taches ou plus sont retrouvées, il se peut qu'il y ait eu un mélange de plusieurs principes actifs. La mesure du Rf permet l'analyse qualitative de la préparation.

Pour l'analyse quantitative, un scanner photodensitomètre est utilisé pour mesurer la tache. Les cinq points de gamme donnent en général une droite d'étalonnage de type $y=ax+b$ (y représente la taille de la tache et x la concentration)

Un écart de 10 % en valeur absolue par rapport à la valeur théorique est autorisé pour que le résultat soit conforme et la préparation libérée.

Cette méthode est une méthode efficace permettant d'obtenir des résultats fiables ainsi que de détecter d'éventuels mélange de principe actif. Cependant, cette méthode est très chronophage puisqu'elle peut prendre 45 minutes entre l'arrivée des échantillons et le résultat des analyses. De plus, il faut regrouper les analyses par molécule ce qui devient ingérable si l'on transpose ce mode de contrôle à l'UBCO de Bretonneau. En effet, avec un tel système, il devient impossible de respecter le délai de livraison d'une heure entre la validation et la livraison de la préparation.

II.3.3 Microdom (technique couplant UV + IR)

Pour l'anecdote, Microdom a commercialisé ces automates au niveau des vignobles. Les vins étaient alors analysés en fonction de leurs teneurs en tanins, sucre.... prédisant ainsi la qualité du vin en devenir. Comme cet automate arrivait à analyser plusieurs molécules dans un seul échantillon, l'idée est venue de venir sur le marché médical. Ceci d'autant plus qu'au niveau des chimiothérapies, une seule molécule par échantillon est à analyser.

Cet analyseur utilise l'ultra-violet visible (UV) couplé à l'infra rouge (IR) pour l'identification et le dosage des molécules de principes actifs. Les molécules sont reconnues par superposition et discrimination de spectres de référence. Six zones ont été choisies comme étant les plus représentatives de l'ensemble des spectres et permettant un calcul de corrélation:

o 4 zones dans l'infra rouge

- 1003-1180nm
- 1191-1299nm
- 1311-1493nm
- 1504-1551nm

o 1 zone dans l'UV : 208-354nm

o 1 zone dans le visible : 413-652nm

Cf figure 9 définissant les différentes zones par ○ (à gauche IR et à droite UV-Visible)

La quantification est réalisée idéalement dans l'UV (meilleure sensibilité). En cas de forte concentration et de saturation des signaux en UV, un étalonnage en infrarouge permettra la quantification s'affranchissant ainsi d'étapes de dilution inutiles et sources d'erreur.



Figure 9 : Zones représentatives en IR à gauche et UV-Visible à droite

Cet analyseur se compose :

- *d'un spectrophotomètre UV équipé d'une cellule à transmission,
- *d'un spectrophotomètre infra rouge équipé d'une cellule de transmission,
- *d'un auto injecteur,
- *d'un carrousel pouvant accueillir jusqu'à 65 échantillons,
- *d'un logiciel de d'acquisition et de quantification pour le pilotage automatique des échantillons,

Chaque échantillon est recueilli dans des flacons en verre (vials) munis d'un bouchon. Ces échantillons représentent un volume de 1.2 à 1.5ml. L'auto injecteur est muni d'une aiguille qui vient percer le septum et qui va aspirer le contenu de chaque vial puis le lancer en analyse. Entre chaque échantillon, l'aiguille et les systèmes de prélèvement sont rincés.

Une fois l'échantillon passé, il est détecté par une barrette de diodes pour l'UV-visible et par un détecteur DTGS Deuterated Triglycine Sulfate (mesure effectuée dans l'infra rouge moyen) pour l'infra rouge.

Une fois le dosage effectué, le logiciel l'enregistre et les fichiers acquis peuvent alors être exportés sous divers format (Excel, Word ou ASCII).

Il est également possible de pouvoir analyser de nouveau n'importe quel spectre à partir des fichiers enregistrés.

Ce chapitre sur l'analyseur Microdom sera plus longuement développé dans la seconde partie relative à la mise en place du contrôle analytique automatisé au sein de l'UBCO.



2ème partie : Mise en place du contrôle analytique automatisé au sein de l'UBCO

La mise en place d'un contrôle analytique passe par l'acquisition d'un automate et sa mise en place. Ce contrôle n'est pas sans impact sur l'UBCO.

III. Acquisition de l'automate : procédure d'appel d'offres

L'acquisition d'un automate au sein de l'UBCO s'est réalisée en plusieurs étapes. Tout d'abord, il a fallu établir les actions que l'automate devait réaliser, autrement dit le recensement des besoins au regard des techniques existantes sur le marché. Ensuite, le choix de l'automate de contrôle retenu a été réalisé à l'issue de l'analyse des offres reçues par le CHRU de Tours.

III.1 Recensement des besoins

Le premier point fondamental est la possibilité pour l'automate de réaliser **le dosage extemporané de tous les anticancéreux existants sur le marché ou a minima le dosage de la totalité des préparations de chimiothérapies réalisées sur le CHU de Tours (y compris les anticorps monoclonaux).**

De plus, il était demandé que l'automate soit capable **d'identifier les solvants utilisés lors de la reconstitution des cytostatiques.**

L'UBCO réalise chaque année environ 23 000 préparations de chimiothérapie. Ce chiffre est en constante augmentation, une croissance de 5% par an est constatée. Or, comme évoqué précédemment, l'UBCO a un engagement avec les services d'hospitalisation de jour : la première poche de chimiothérapie doit être livrée dans l'heure suivant la validation effectuée par le médecin.

Au regard du nombre de préparations réalisé par jour (en moyenne 80 à 100 préparations par jour) et de cette contrainte de temps, il faudra que l'automate choisi effectue ces dosages le plus rapidement possible sans allonger le temps de libération de la poche au niveau des contrôles. En outre, à ce temps, il faudra encore ajouter le temps d'arrivée du coursier ainsi que le temps de livraison.

Depuis plusieurs années, est effectué un suivi quotidien des préparations réalisées pour le service d'hospitalisation de jour. Il s'agit d'un indicateur fiable permettant de visualiser l'activité relative au service le plus représentatif (45-50% de l'activité totale de l'UBCO) et la réactivité de l'unité en fonction des demandes. (Exemple en annexe 3) Cette synthèse journalière permet de connaître le pourcentage de conformité par rapport au temps de livraison dans le service, le temps de livraison moyen entre la validation et la livraison effective et enfin de connaître le pourcentage de conformité pour les prescriptions qui étaient en attente et celles sans attente. Cette synthèse est réalisée à partir d'un tableau Excel où sont répertoriés les dates de fabrication, les unités fonctionnelles, les numéros d'ordonnancier, les heures de validation des chimiothérapies, l'heure de départ de la préparation de l'UBCO et son heure d'arrivée dans le service. En analysant ces synthèses quotidiennes, il est apparu que le temps moyen de livraison était compris :

- ✓ entre 40 à 50 min pour des journées où le nombre de préparations ne dépassait pas 70 préparations,
- ✓ entre 70 et 100 préparations la moyenne se situe entre 40 et 55 min,
- ✓ au-delà de 100 on se trouve entre 40 et 60 min.

La lecture de ces chiffres montre que la marge de manœuvre au niveau des contrôles est très étroite.

Un des premiers critères pour le choix de l'automate sera donc qu'il puisse réaliser les dosages analytiques en un temps inférieur à deux – trois minutes. En effet, au-delà les dosages devraient se faire a posteriori ce qui diminue l'intérêt de posséder un automate de contrôle (excepté pour les poches fabriquées avec une journée d'avance).

De plus, la période réfractaire (période durant laquelle aucun dosage ne peut être fait) entre chaque cycle d'analyse devra être la plus courte possible, c'est-à-dire pas plus de deux minutes.

Un autre critère important à prendre en compte est **le volume nécessaire pour l'analyse**.

En effet, il ne faut pas prélever un trop grand volume qui pourrait fausser la concentration de la poche et sous dosée celle-ci. Sur les poches à grand volume (par exemple 1000 ml ou 500 ml). Un prélèvement de 5 ml ne modifierait que très peu la dose de principe actif reçu par le patient.

Par contre, ce même prélèvement sur une poche de 50 ml représenterait 14% du volume de la poche. Sur la poche de 50 ml, est en général branché un perfuseur qui est purgé avec le solvant de la poche (ce volume de purge représente environ 15 ml). Il ne reste alors avant injection du produit que 35 ml de solvant. Ce type de prélèvement serait donc inacceptable sur de telle poche. Un prélèvement compris entre 1.2ml et 1.5ml serait acceptable sachant qu'en cas de non-conformité au premier dosage, un second prélèvement sera effectué, portant à 3 ml maximum le volume global prélevé. Ce volume représenterait tout de même 8.5% du volume d'une poche de 50 ml ce qui est déjà très important.

Enfin, les techniques de dosages ne devront pas nécessiter de dilutions intermédiaires avant analyse (manipulations dangereuses, temps précieux).

La conception de l'automate devra permettre d'éviter les contaminations croisées entre plusieurs prélèvements pour une meilleure spécificité du dosage.

L'automate devra garantir **la protection du personnel** assurant la manipulation des produits ainsi que la **protection de l'environnement extérieur immédiat**.

Au niveau des chimiothérapies, chaque année de nouvelles molécules sortent sur le marché, le logiciel intégré à l'automate devra donc permettre l'ajout de nouveaux dosages de cytostatiques **(évolutivité du logiciel)**.

Il devra exister un système d'enregistrement numérique permettant de mémoriser :

- les dosages effectués,
- les différents spectres de référence de chaque molécule permettant l'identification des cytostatiques dosés,

- les calibrations et spectres de références de nouvelles molécules,
- etc ...

Le système imaginé devrait fonctionner en **limitant le nombre de ressaisies actuellement trop importantes** (fichier Excel de suivi de production et d'analyse). Ces ressaisies entraînent une perte de temps et un risque d'erreur important. Les applications devront dans un premier temps fonctionner avec des codes à barre, dans un second temps, seront interfacées avec le logiciel de prescription de préparation CYGAL. Un projet de traçabilité totale avec communication des outils est actuellement en cours de tests (Projet Pilote).

En fonction des éléments cités précédemment, plusieurs actions ont été entreprises. Tout d'abord, un rapprochement a été effectué auprès des établissements de santé possédant l'un des trois systèmes existant sur le marché pour connaître leur avis et savoir quel analyseur se rapprocherait le plus de nos exigences.

L'institut Gustave Roussy Paris qui possède actuellement le seul système de dosage par chromatographie sur couche mince en France, système commercialisé par la société CHROMACIM nous a informé des caractéristiques de la technique. Ce système est très chronophage (temps de saturation de la cuve, temps de migration des composants puis analyse qualitative et quantitative....). De plus, il nécessite un personnel qualifié et consacrant la totalité de son temps à l'analyse. Or, l'UBCO a reçu un budget pour l'achat d'un automate sachant qu'aucun budget supplémentaire ne serait alloué pour un éventuel technicien de laboratoire.

Le deuxième type d'analyseur utilisé à l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris est le système VARIAN (analyse par HPLC) présentait après visite sur site et rencontre avec les industriels, des caractéristiques intéressantes, se rapprochant du système à valider.

Le dernier automate présent sur le marché est celui de MICRODOM (analyse par IR et UV). Celui-ci est présent à Angers, une visite sur site a été réalisée pour observer cet automate en fonctionnement.

A partir du recueil de toutes ces données, un cahier des charges a été rédigé, un appel d'offres (cf annexe 2) publié au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) et au Bulletin Officiel d'Annonces de Marchés Publics (BOAMP) le 28 mai 2008. A la date limite de réception des offres, seules les sociétés VARIAN et MICRODOM ont présenté une offre ayant fait l'objet d'une analyse comparative.

III.2 Analyse des offres

Nous allons analyser les deux offres reçues d'un point de vue technique.

Le système VARIAN (analyse par HPLC) présente comme avantages :

- *de pouvoir doser pratiquement tous les principes actifs présents sur le marché (sauf les anticorps monoclonaux),
- *d'arriver également à différencier des molécules proches structurellement comme la farmorubicine et la doxorubicine

Par contre, cet analyseur présente quelques points négatifs :

- *un personnel qualifié doit se consacrer à 100% à l'analyse.
- *pour certaines molécules, le temps d'analyse peut prendre jusqu'à cinq minutes. (Vu le nombre de préparations réalisées à l'UBCO, il faudrait deux automates pour effectuer les dosages en temps réel).
- *avant l'analyse, on rentre comme données le nom de la molécule sensée être dans la préparation ainsi que le solvant de dilution. Ce n'est donc pas l'automate qui seul donne le nom de la molécule ainsi que le solvant présent dans la poche. Il s'agit d'une identification orientée et confirmée.
- *Certaines étapes de dilution peuvent être nécessaires.
- *La mise en place des techniques est très longue.
- *Anticorps monoclonaux non dosés (possible mais aucune expérience)

L'automate de MICRODOM (analyse par IR et UV) présente comme atouts :

- *possibilité de doser pratiquement tous les principes actifs présents sur le marché.
- *nécessité d'un seul automate pour gérer les dosages analytiques (Tours et Angers fabriquant à peu près le même nombre de chimiothérapie par an).
- *limitation des retranscriptions : l'automate donne le nom de la molécule, le nom du solvant de dilution ainsi que la concentration de la poche suite à la rentrée manuelle des seules données relatives au numéro d'ordonnancier et à la position de l'échantillon à analyser.
- *temps d'analyse : chaque analyse quelque soit le principe actif dure moins de deux minutes.
- *utilisation par le personnel : une fois calibré, une petite formation permet aux personnels autorisés de se servir de l'automate.

Il existe aussi quelques points négatifs sur cet automate :

- *l'automate livré à Angers l'a été avec une bibliothèque vide, c'est-à-dire qu'aucun spectre de référence n'était présent dans le logiciel. Il a donc fallu pour chaque molécule créer ces banques de données.
- *il se peut parfois qu'il n'arrive pas à différencier deux molécules proches structurellement comme la farmorubicine et la doxorubicine.

A l'issue de l'analyse complète des offres, le CHU de Tours a retenu l'automate proposé par la société MICRODOM.

Suite à la réception de l'automate, il a fallu procéder aux réglages de celui-ci.

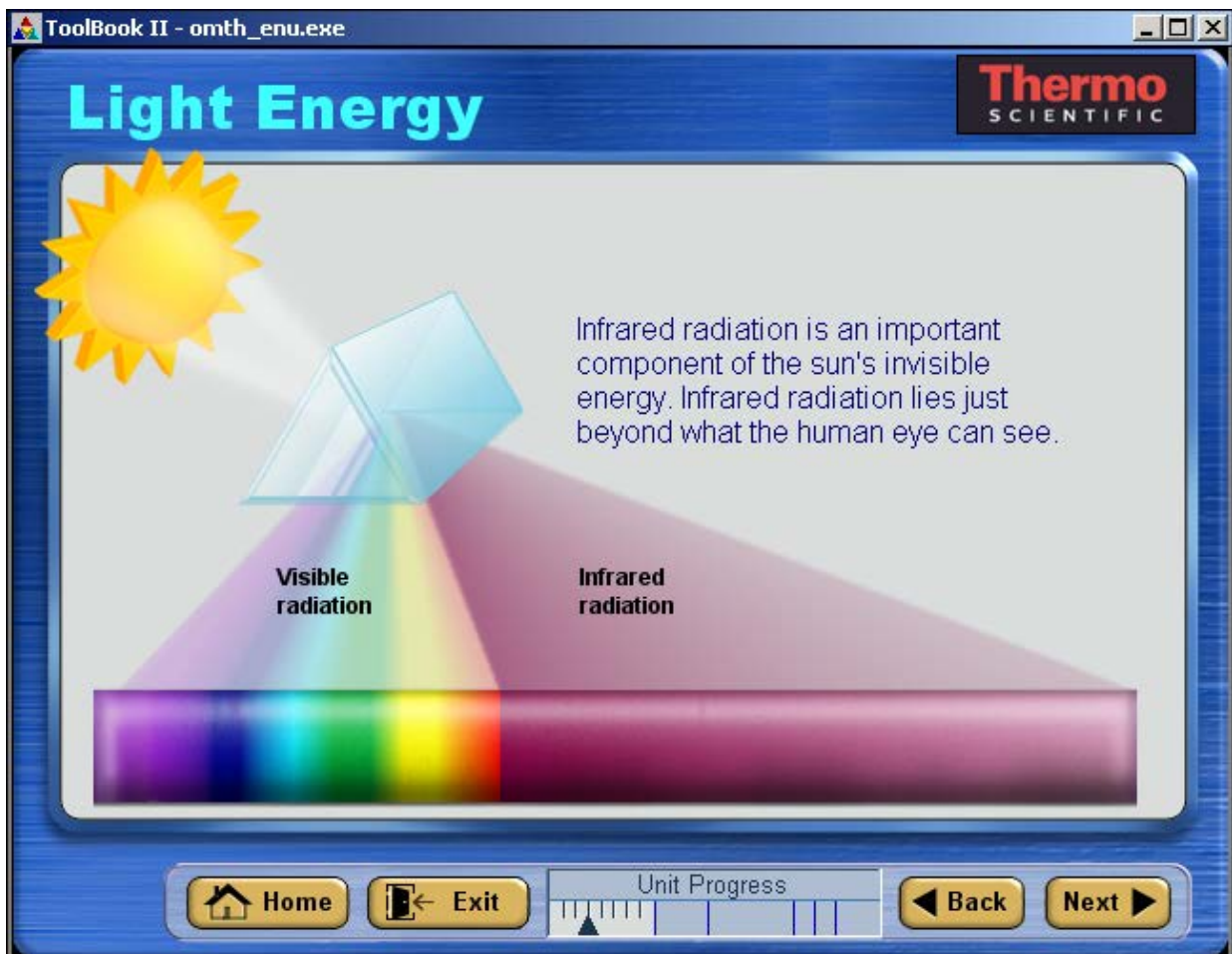
IV. Principe de fonctionnement de l'automate retenu

L'automate retenu couple deux techniques de dosage différentes : l'UV et l'infrarouge.

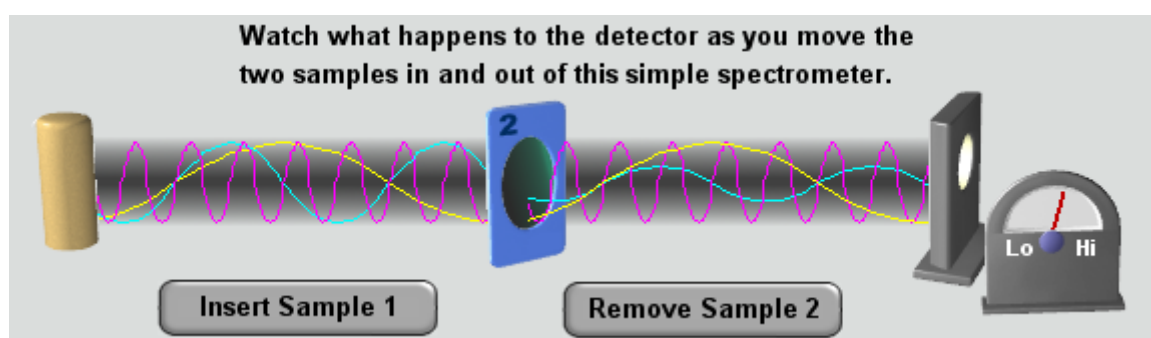
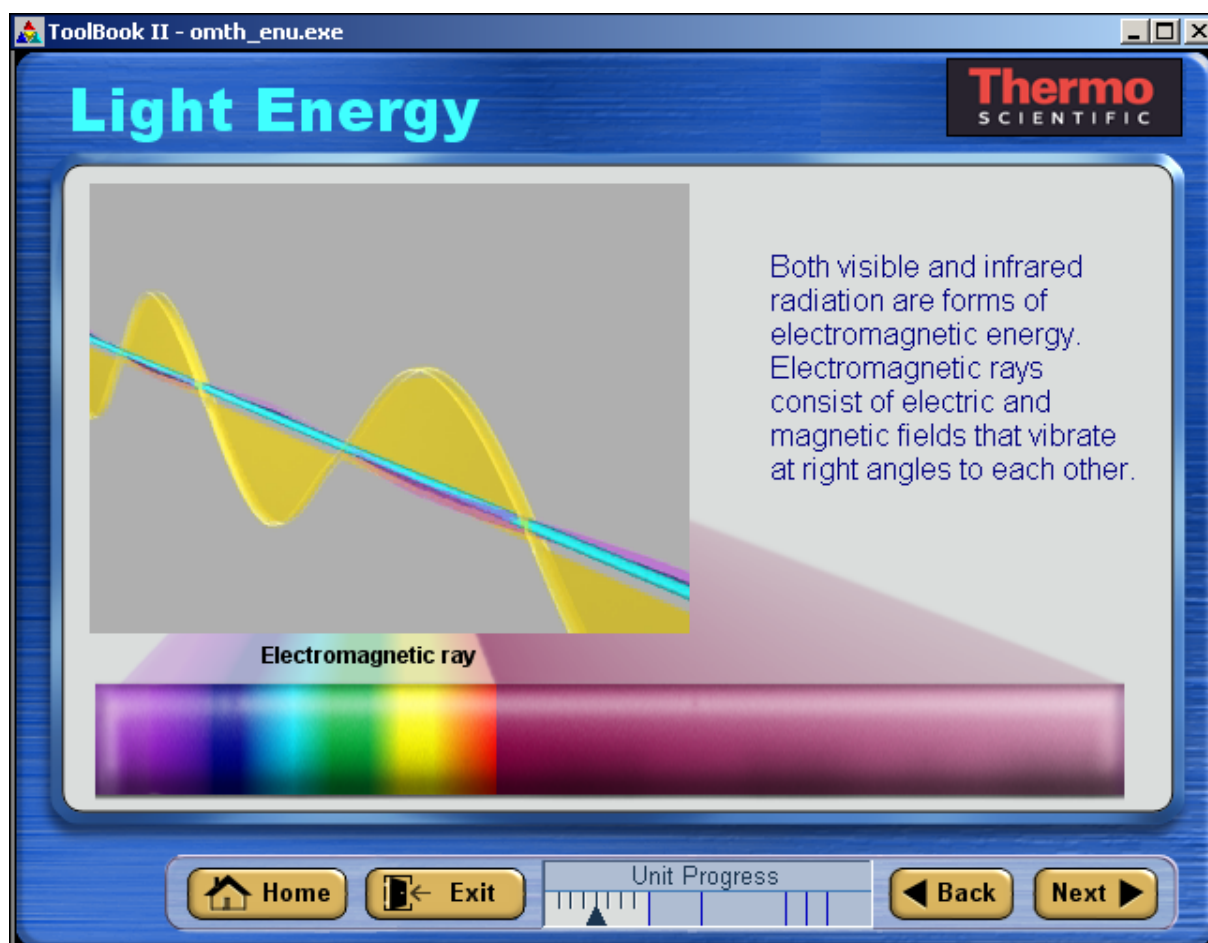
IV.1 Principe de dosage par UV

L'automate de chez Microdom possède un spectrophotomètre UV-Visible et un spectrophotomètre infra rouge. Le fait de coupler ces deux techniques présente de nombreux avantages.

La lumière naturelle est constituée par de l'UV-Visible et de l'infrarouge (cf schéma ci-dessous)



La lumière comme toute radiation présente un caractère ondulatoire et un caractère particulaire¹⁴. (cf schéma ci-dessous)



¹⁴ Le Moniteur, Tome 2, 2^{ème} édition, M. BELJEAN-LEYMARIE, Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible

*Caractère ondulatoire

Une onde se caractérise par :

- * sa fréquence ν (en hertz)
- * sa longueur d'onde λ (en m) avec $\nu = c / \lambda$ où c est la vitesse de propagation de la lumière dans le vide soit $c = 2,998 \text{ m/s}$.

*Caractère particulaire

Les photons rendent compte du caractère particulaire de la lumière. Selon la théorie quantique un photon de fréquence ν véhicule une énergie exprimée en Joule ou en eV : $E = hc / \lambda$ où h correspond à la constante de Planck.

L'énergie du faisceau lumineux est donc fonction de sa fréquence tandis que son intensité est directement liée au nombre de photons émis par unité de volume. En fonction de l'énergie de ces photons (c'est-à-dire leurs fréquences), les modifications au niveau de la molécule, observables en spectrométrie moléculaire, permettent de différencier plusieurs domaines d'intérêt analytique (UV-Visible, IR, micro-ondes, RMN).

Le domaine de l'UV-Visible met en jeu des transitions électroniques au niveau de la molécule. La spectrophotométrie d'absorption moléculaire (SAM) UV-Visible fait appel à des photons appartenant au domaine de l'UV-Visible observable avec les appareils habituels (par exemple la barrette de diodes). Le terme photométrie signifie que l'on mesure une densité de photons. En SAM, on sélectionne des photons de fréquence ν_0 absorbables par la molécule à étudier. Ainsi lorsqu'un faisceau d'intensité I_0 traverse une solution de molécule absorbante, le faisceau transmis présente une intensité I inférieure à I_0 . (cf figure 8 de la première partie).

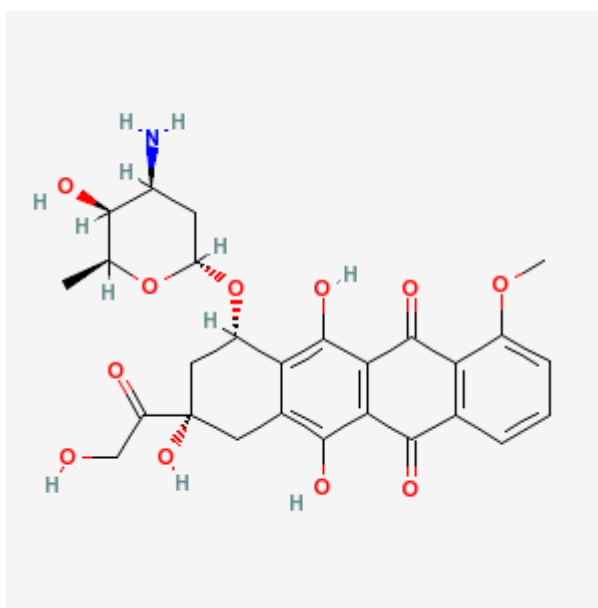
L'absorption de ces photons d'énergie $E = h\nu_0$ par la molécule n'est possible que si cette énergie correspond à une augmentation de l'énergie moléculaire ΔE mise en jeu lors d'une transition électronique permise (et quantifiable) de la molécule absorbante. L'énergie mise en jeu par des photons du domaine UV-Visible engendre des transitions électroniques (électrons de liaison) dans la molécule absorbante. Pour produire efficacement ces transitions, il est donc nécessaire d'utiliser un faisceau de photons de fréquence bien définie ν_0 (faisceau monochromatique).

Le phénomène d'absorption ne peut être évalué que par le rapport entre intensité incidente du faisceau et intensité transmise. Les applications analytiques de la SAM UV-Visible ne concernent que les molécules en solution et sont de type qualitative ou quantitative.

Comme évoqué précédemment, le principe de dosage par UV-Visible est défini par la loi de Beer Lambert (cf page 40).

Ce dosage ne peut s'appliquer qu'à des molécules absorbant entre 200 et 800 nm. Les groupements responsables de l'absorption en UV-Visible sont appelés groupement chromophores (responsable de la couleur). Les principaux groupements chromophores sont des groupements fonctionnels dans lesquels les électrons sont délocalisés (doubles liaisons conjuguées, noyaux aromatiques...).

Pour mieux comprendre, il est intéressant d'évoquer l'exemple d'une structure de molécules comme la doxorubicine (cf ci-dessous) qui étant déjà naturellement colorée absorbe dans le visible.



Structure de la Doxorubicine

La structure présente de nombreuses doubles liaisons (cycle aromatique C=C et doubles liaisons C=O).

Le spectre UV-Visible d'une molécule en solution se définit comme la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde. Un spectre est enregistré à partir d'une solution donnée de concentration donnée, disposé dans

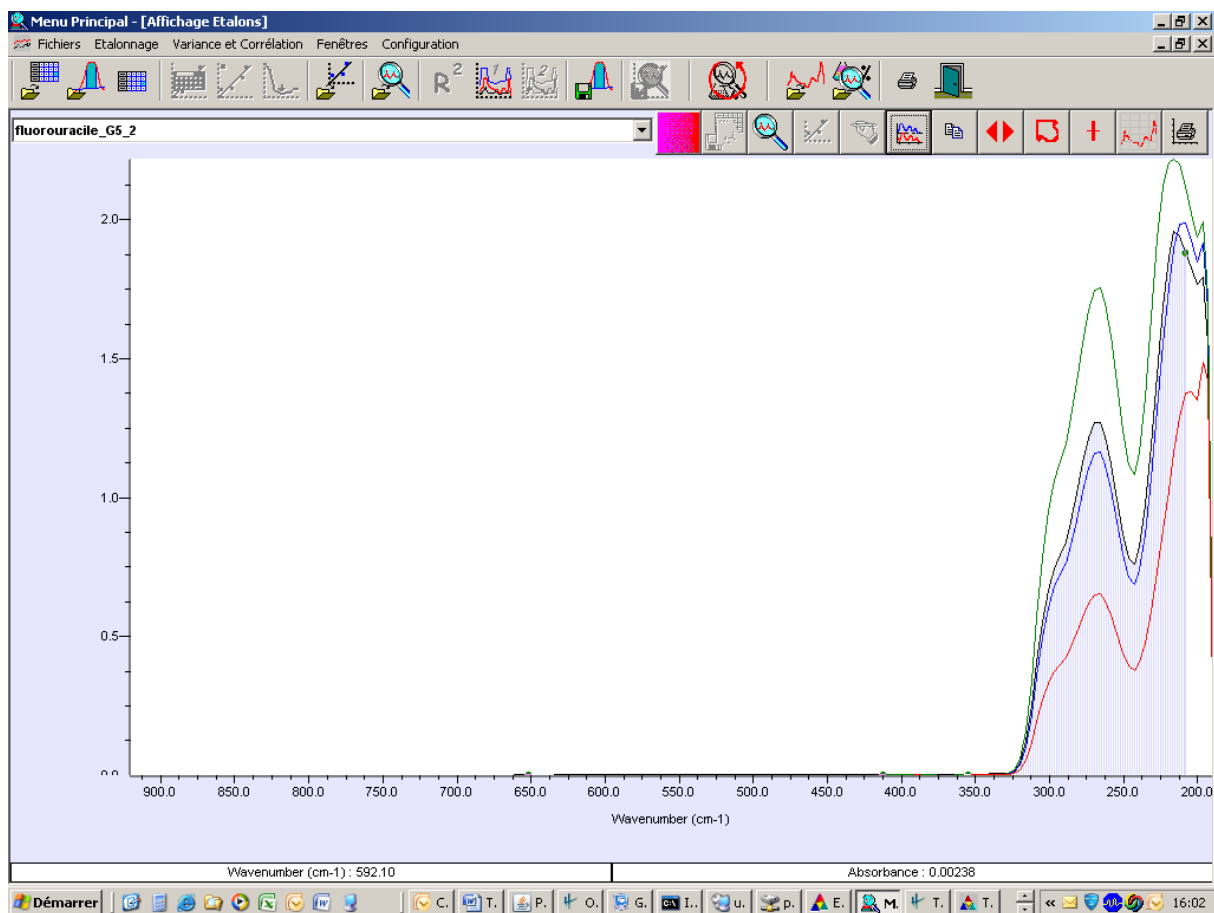
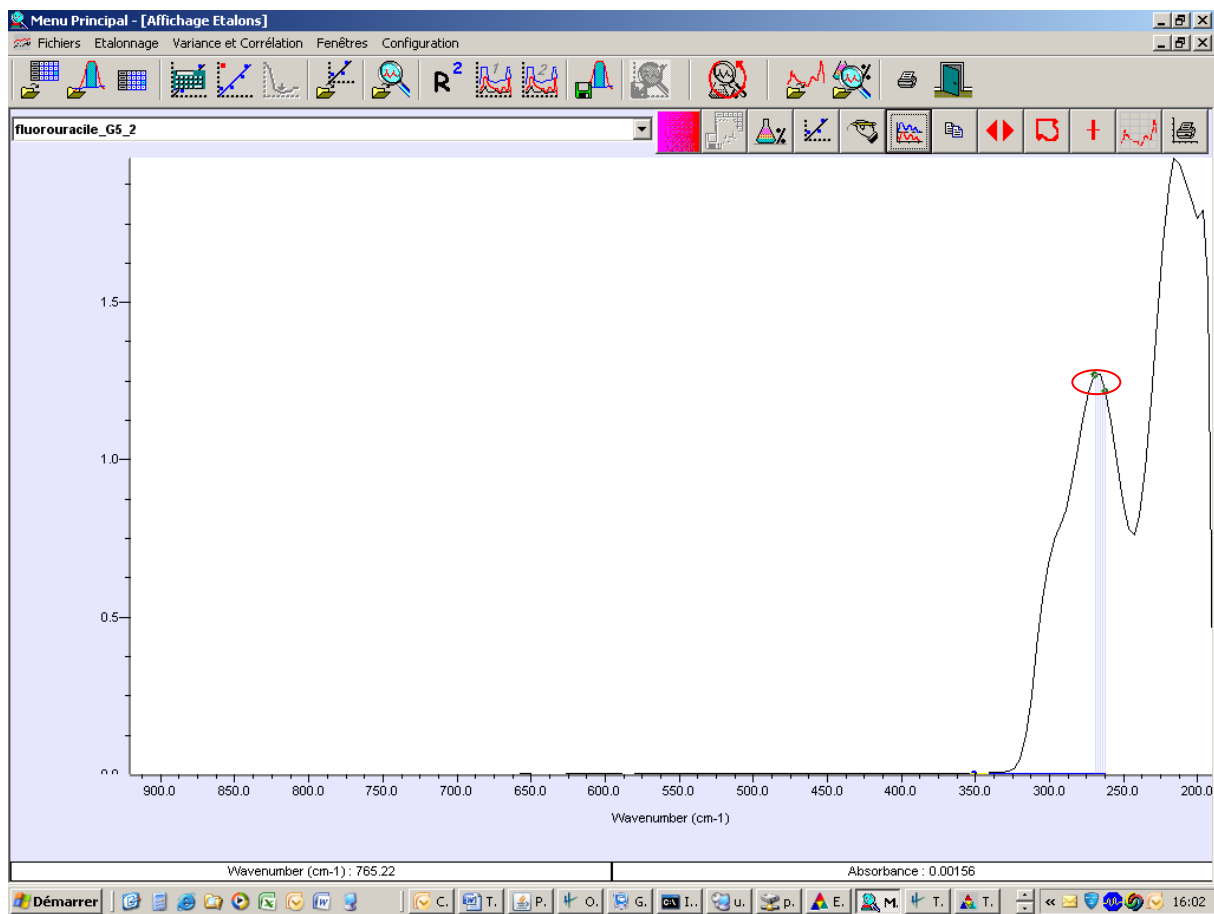
une cuve d'épaisseur donnée. En conséquence, la variation de l'absorbance observable en fonction de λ est le reflet de la variation de l'absorbance molaire en fonction de λ . Une molécule pourra donc être caractérisée en SAM UV-visible par la description de son spectre $A=f(\lambda)$.

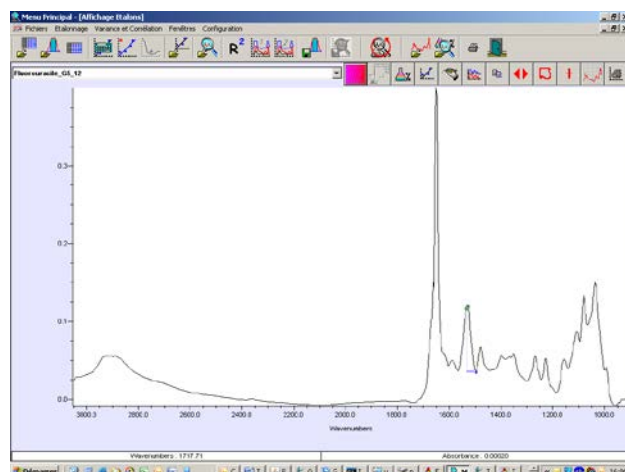
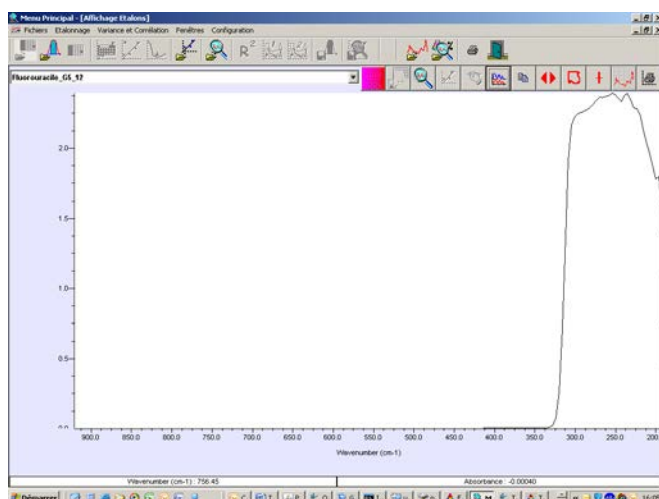
Le spectre d'absorption UV-Visible permet de caractériser une molécule. Toutefois, l'absorption dans l'UV-Visible permet plutôt de caractériser des groupements fonctionnels dans la mesure où ils sont chromophores et non une molécule dans son ensemble. En conséquence, la SAM UV-visible ne permet pas d'identifier de façon absolue une molécule. D'autres types de spectrométrie seront plus adaptés comme l'infra rouge.

La relation de Beer Lambert : $A = \epsilon \cdot C \cdot L$ se prête à l'analyse quantitative dans la mesure où le signal mesuré A est proportionnel à la concentration en soluté absorbant de la solution. La loi de Beer Lambert doit être telle que $A = \epsilon \cdot C \cdot L$ devienne $A = K \cdot C$ c'est-à-dire que ϵ et L soit des constantes.

Pour que L soit constante, les cuves doivent être de même épaisseur et de même absorbance intrinsèque. L'autre solution est qu'il n'existe qu'une unique cuve à vidange automatique dans laquelle les solutions à mesurer sont successivement introduites. Cette dernière solution est celle de l'automate choisi.

Comme évoqué précédemment ϵ varie en fonction de la longueur d'onde λ . Pour que ϵ soit constante, les mesures d'absorbance à des fins quantitatives devront donc être faites à une longueur choisie et constante pendant toute l'opération de dosage : c'est-à-dire une lumière monochromatique choisie dans une région où la molécule absorbe. Par contre, il ne faudra pas choisir une zone dans laquelle la densité optique dépasse 2. En effet, à partir de ce chiffre, le système n'est plus proportionnel et donc ininterprétable (phénomène de saturation). **Exemple du 5FU avec zone de dosage en UV indiquée sur la première image, la seconde et la troisième montre qu'il va y avoir saturation, la quatrième indique un dosage en IR avec la zone choisie. (cf ci-dessous).**





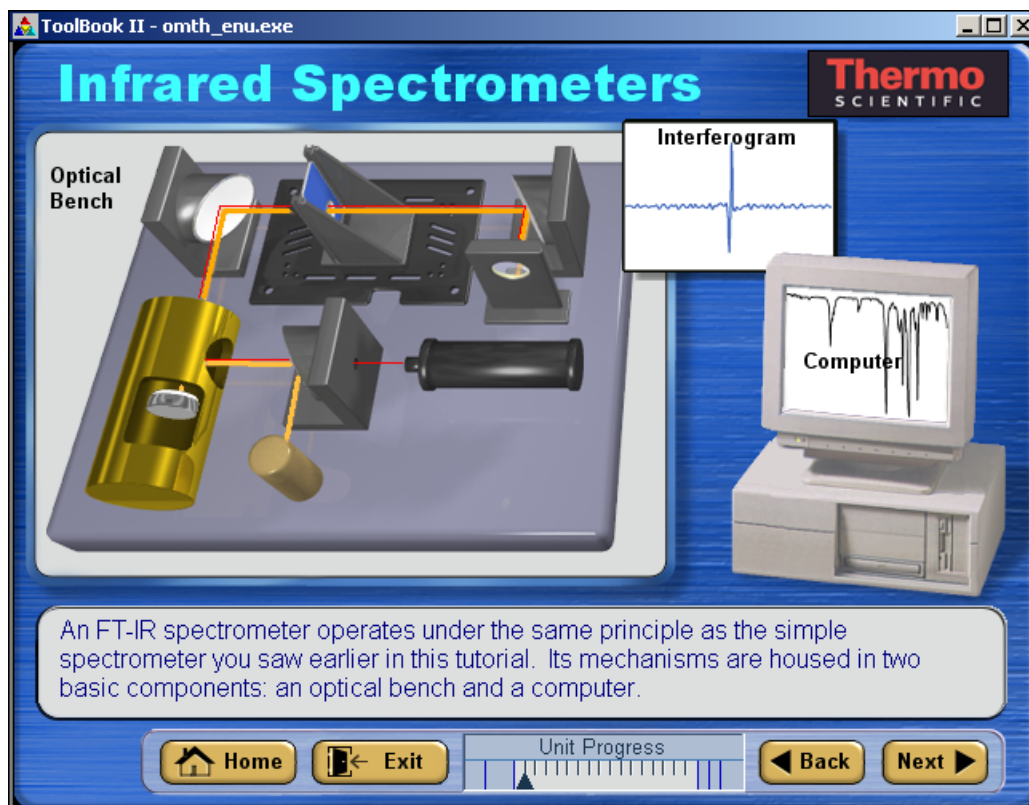
La détection des photons passés à travers l'échantillon se fait par une barrette de diodes. Une barrette de diodes comprend un grand nombre de photodiodes semi-conductrices qui initialement ne sont parcourues par aucun courant. Quand un photon interagit avec la couche semi-conductrice d'une photodiode, un trou électronique est ouvert dans le matériau et le courant peut traverser. La lumière ayant traversé un échantillon est ensuite dispersée en différentes longueurs d'ondes par un élément dispersif. Les photons de différentes longueurs d'onde heurtent différentes photodiodes. Les mesures peuvent donc être faites simultanément à différentes longueurs d'onde et obtenir le spectre en même temps. Plus il y aura de diodes sur la barrette plus la résolution spectrale sera importante.

L'automate de chez Microdom a une lecture d'ondes qui débute à 208 nm pour l'UV.

L'automate de chez Microdom possède, en plus du spectrophotomètre UV-Visible, un spectrophotomètre infra rouge.

IV.2 Principe de dosage par IR

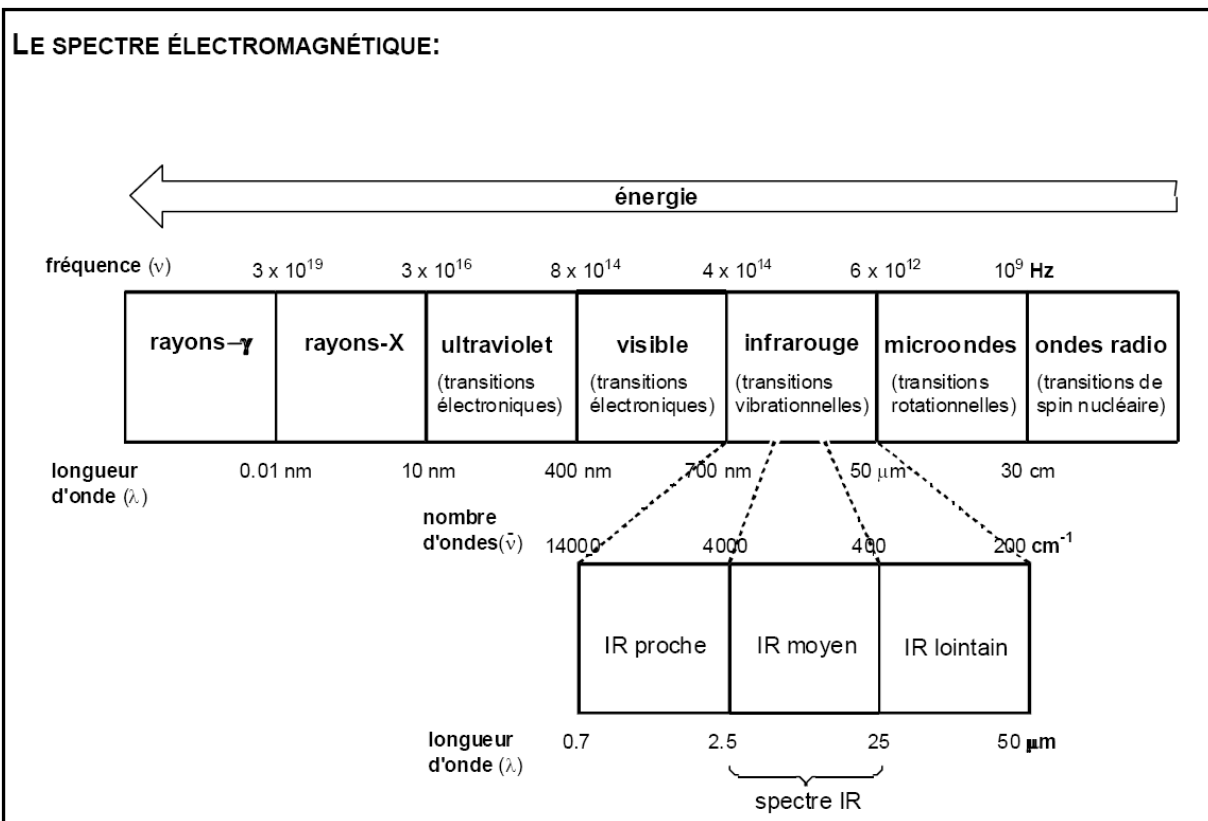
La technique de l'infra rouge est idéale pour confirmer la présence de groupements fonctionnels absorbant à des longueurs d'onde bien spécifiques. L'absorption caractéristique de ces groupements fonctionnels forme des bandes spectrales. C'est l'addition de ces bandes spectrales qui formera un spectre global caractéristique pour chaque molécule.



L'infrarouge repose sur le principe que les radiations infrarouges de fréquence comprise entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} sont absorbées par une molécule en tant qu'énergie de vibration moléculaire. L'absorption de radiation électromagnétique par une molécule induit :

- une transition d'état de spin nucléaire s'il s'agit d'une onde radio. Ceci est à la base de la spectroscopie par RMN (Résonance magnétique nucléaire)
- une transition vibrationnelle s'il s'agit de radiation infrarouge. Ceci est à la base de la spectrophotométrie par infrarouge.
- une transition électronique s'il s'agit de visible ou d'ultraviolet. Ceci est à la base de la spectrophotométrie par UV-Visible.

Ceci est bien résumé par ce schéma sur le spectre électromagnétique (cf ci-dessous).

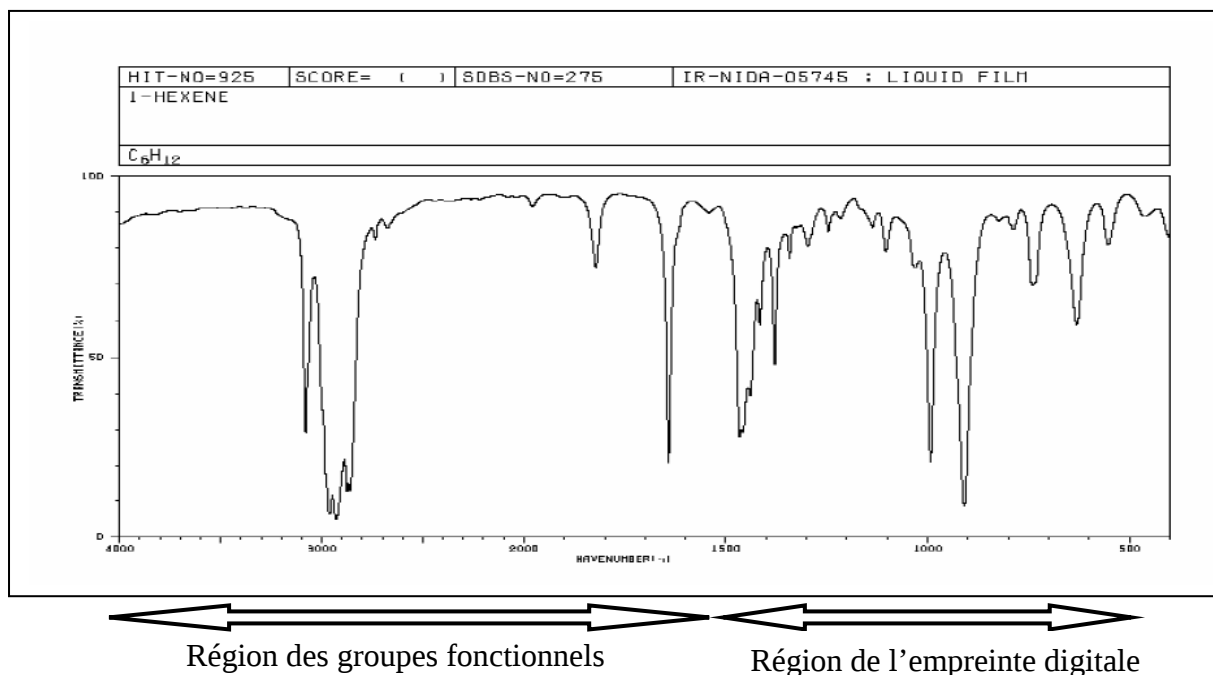


L'automate de chez Microdom utilise la plage comprise entre 987 à 3000cm^{-1} (zone correspondant à l'infra rouge moyen) pour effectuer son analyse quantitative et qualitative.

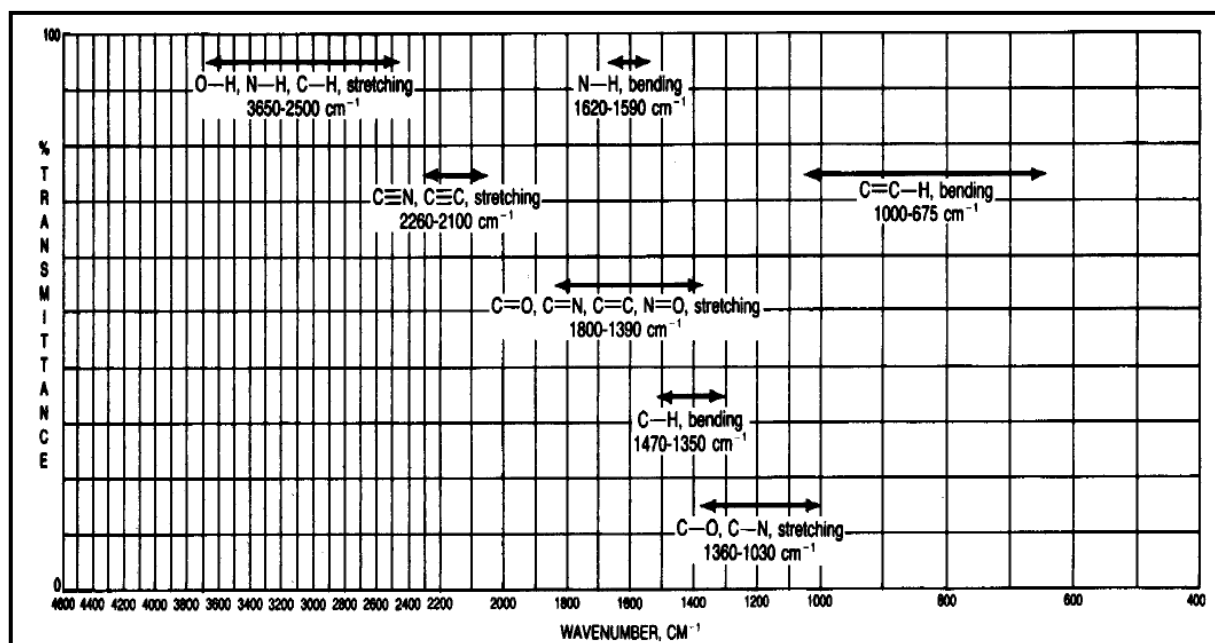
Pour interpréter un spectre infrarouge, il faut savoir sur quelle partie du spectre il faut se concentrer. En général, un spectre peut être divisé en deux parties. La section de droite ($<1500\text{cm}^{-1}$) est appelée empreinte digitale car c'est à cet endroit que l'on retrouve un très grand nombre de bandes aux formes variées. Si toutes ces bandes de cette région se retrouvent dans deux spectres infrarouges (même position et même intensité) alors il s'agit de spectres d'un même composé. C'est surtout cette partie qui est intéressante au niveau de l'automate puisque l'infrarouge est majoritairement utilisé pour détecter la molécule présente dans l'échantillon.

La partie de gauche ($>1500\text{cm}^{-1}$) comporte la plupart des bandes qui sont caractéristiques de groupements fonctionnels (comme par exemple $\text{C}=\text{C}$, $\text{O}-\text{H}$ ou $\text{C}=\text{O}$). Ceci permet de donner une information structurale de la molécule mais en aucun cas d'être sûr qu'il s'agit de tel ou tel composé en le comparant avec d'autres spectres.

Le spectre infrarouge de l'héxène (C_6H_{12}) est un exemple relativement simple.



Sur ce spectre, deux bandes caractéristiques de groupements fonctionnels sont présentes (un groupement vers les 3000 cm^{-1} et un autre un peu au dessus des 1500 cm^{-1}). Ces groupements peuvent se retrouver grâce à un tableau répertoriant les pourcentages de transmittance en fonction de la longueur d'onde (cf ci-dessous)



Sur cet exemple de spectre le tableau amène à la conclusion que la bande à 3000 cm^{-1} correspond au groupement $=\text{CH}$ et la bande vers les 1500 cm^{-1} correspond au groupement $\text{C}=\text{C}$.

De plus la partie correspondant à l'empreinte digitale de la molécule apparaît assez complexe avec la présence de nombreuses bandes se superposant jusqu'à former un spectre caractéristique de cette molécule.

IV.3 Intérêt et apport de coupler ces deux techniques

L'intérêt de coupler ces deux techniques permet de couvrir une plus grande étendue de longueurs d'onde donc de doser plus de molécules. Certaines molécules n'absorbent pas dans l'UV donc sans la présence de l'infrarouge ces molécules seraient impossibles à doser. De plus, la loi de Beer Lambert est linéaire jusqu'à des absorbances de 2. Or pour certaines concentrations cette limite est dépassée. L'infrarouge permet de palier ce problème puisqu'il a besoin d'un signal plus fort. L'autre solution serait d'effectuer des dilutions de l'échantillon jusqu'à arriver à une concentration dont l'absorbance est inférieure à 2. Mais ceci ajouterait une étape de manipulation donc augmenterait le temps de contrôle ce qui est à l'opposé du but recherché.

V. Mise en place de l'automate au niveau de l'UBCO

La mise en place de l'automate s'effectue en trois temps.

V.1 Calibration de l'automate

La calibration de l'automate a été effectuée lors de la livraison de l'appareil par la société. De plus, toutes les semaines, une solution de standardisation est passée afin de s'assurer qu'aucune dérive n'est constatée au niveau des dosages.

V.2 Test sur une molécule : 5 fluorouracile

V.2.1 Généralités sur le test d'une molécule

✓ Définition et création d'une gamme

Chaque gamme est constituée d'une série comprise entre 7 et 10 points (nombre dépendant de l'étendue des concentrations à couvrir). La gamme est constituée de plusieurs points à des concentrations croissantes. Cette gamme doit couvrir toute l'étendue des concentrations thérapeutiques. En effet, aucune dilution ne sera effectuée avant l'analyse de l'échantillon. Pour l'analyse quantitative, une gamme complète correspondant aux concentrations thérapeutiques usuelles a été réalisée pour chaque solvant (NaCl 0.9% et glucose 5%). Cette série est fabriquée en général à partir d'un reliquat de médicaments.

Pour chaque produit une gamme d'étalonnage est créée. Les échantillons sont directement constitués dans les vials.

Vérification de la gamme

Pour vérifier cette gamme, un reliquat de médicament différent du précédent (pour éviter le biais d'une solution mère fausse) est utilisé et des points différents des précédents sont réalisés pour contrôler la première gamme. Si ce contrôle est concluant, des échantillons peuvent être contrôlés tout en maintenant en parallèle l'ancien contrôle. C'est la période de test. Si ce test n'est pas concluant, toutes les étapes citées précédemment sont refaites (gamme, contrôle de la gamme et test réel).

✓ Création d'un dossier dans la bibliothèque de référence

Il faut créer pour chaque molécule un dossier permettant d'obtenir une bibliothèque de référence avec chaque spectre aux différentes concentrations. Il s'agit du point .gam. Pour cela il faut sélectionner les fichiers spectres de la molécule (cela correspond aux fichiers issus de l'analyse) et rentrer dans la colonne de droite (cf exemple de méthotrexate ci-dessous) les concentrations correspondant aux spectres.

N°	Titre etalon	Methotrexate (mg/ml)
1	Metho_G5_15	15.000
2	methotrexate_G5_0.25	0.25
3	methotrexate_G5_0.5	0.500
4	methotrexate_G5_1	1.000
5	methotrexate_G5_2.5	2.500
6	methotrexate_G5_5	5.000
7	Metho_G5_6	6.000
8	Metho_G5_7	7.000
9	Metho_G5_8	8.000
10	Metho_G5_9	9.000
11	Metho_G5_10	10.000
12	Metho_G5_11	11.000
13	Metho_G5_12	12.000
14	Metho_G5_13	13.000
15	Metho_G5_14	14.000

Exemple de création d'un point de gamme (.gam)

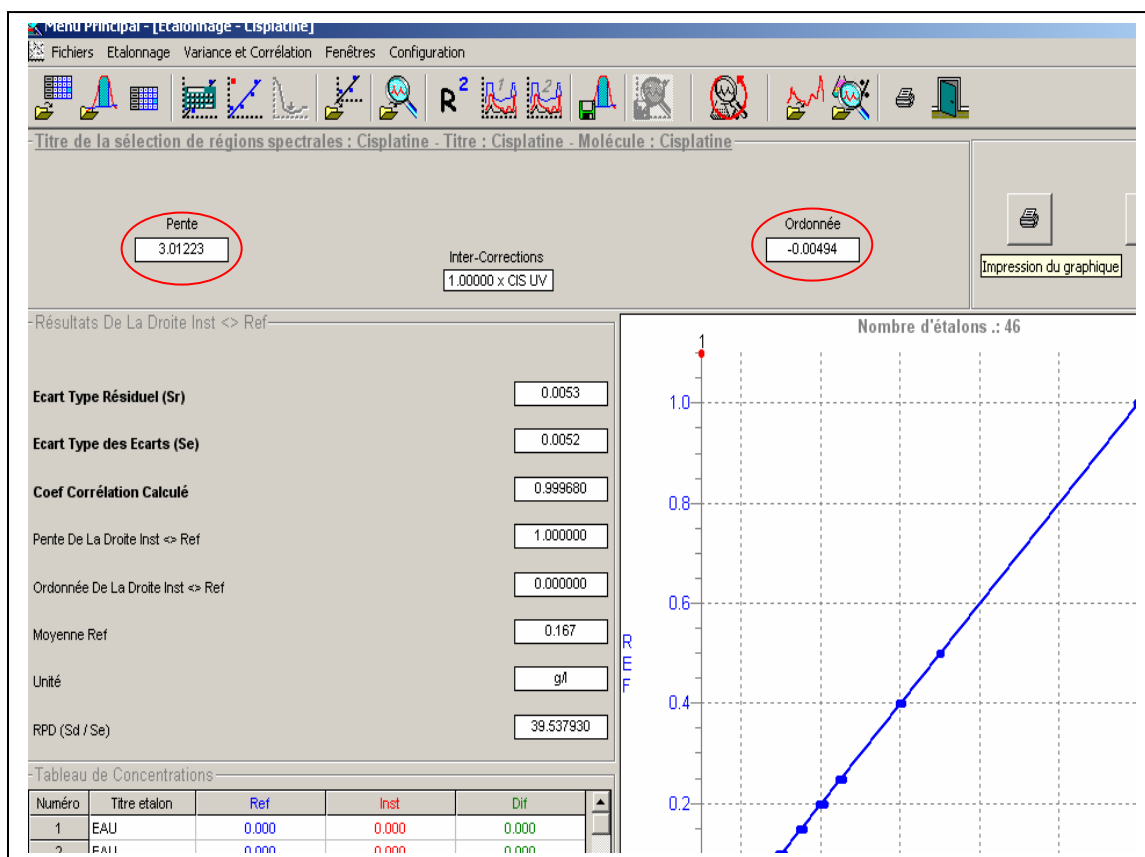
Ensuite, il faut ajouter à la bibliothèque les spectres de référence de la gamme. Il peut exister plusieurs gammes pour une même molécule en fonction du solvant utilisé (NaCl ou G5) mais également si la gamme est scindée en gamme basse et haute voire intermédiaire (ceci en fonction de la linéarité de la réponse et de la zone spectrale).

✓ Définition des zones spectrales de quantification

Deux possibilités se présentent :

- * A – La molécule est déjà référencée par défaut dans le logiciel, un fichier au format .mth existe donc pour cette molécule (fourni avec le logiciel mais encore non configuré) ou par un effet de classe, il est possible d'utiliser les zones d'une molécule proche (ex : etoposide phosphate et etoposide, antracyclines...)
- * B – La molécule n'existe pas par défaut dans le logiciel, il faut donc créer le fichier mth pour cette nouvelle molécule.

Dans tous les cas, il est possible de récupérer une zone standard UV dans laquelle de nombreuses molécules peuvent être dosées et de s'assurer de l'alignement des points d'étalonnage. En cas de non alignement, une sélection manuelle de la zone est nécessaire. Les ajustements de cette zone se feront en fonction des résultats obtenus (Pente, Ordonnée, écart-type et alignement). (cf ci-dessous)



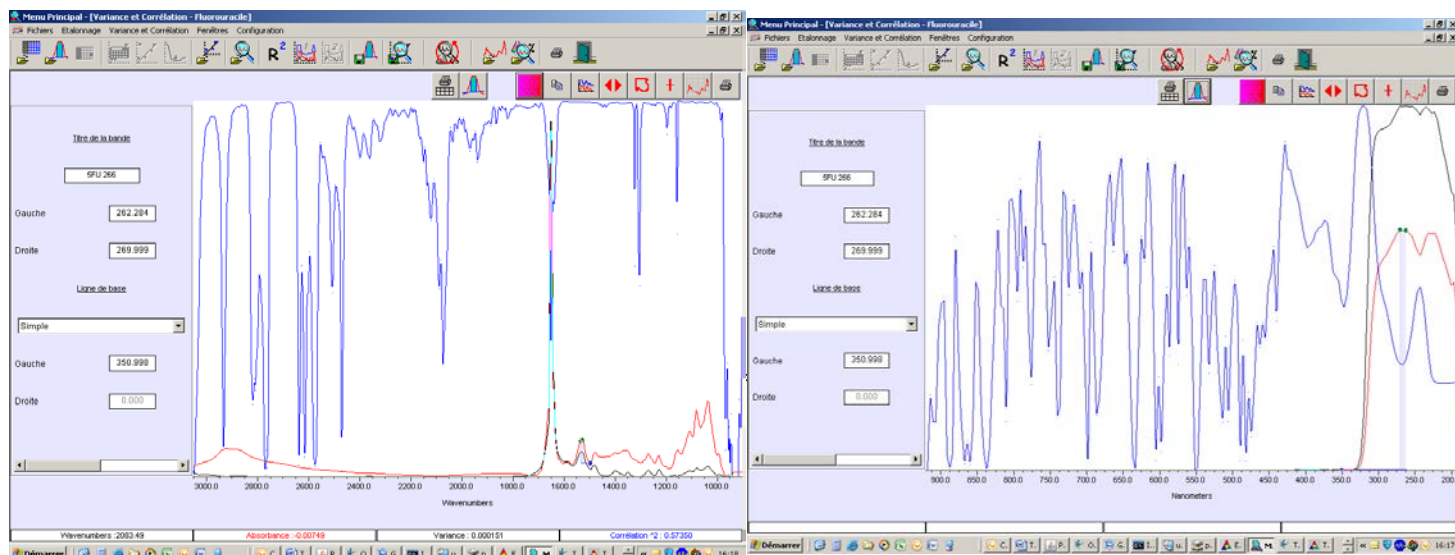
Par conséquent, est obtenue l'équation d'une droite $Y = aX + b$. Dans l'exemple ci-dessus l'équation est $Y = 3.01223X - 0.00494$.

Le choix de la zone se fait pour :

- Un écart type résiduel (Sr) le plus faible possible
- Un coefficient de corrélation le plus proche possible de 1 (>0.99)

✓ Détermination manuelle d'une zone (création d'un point .mth)

La sélection de plusieurs points en vue de réaliser l'étalonnage permet de découvrir la représentation suivante :



*La Do et donc le pic doivent être suffisants pour pouvoir effectuer le dosage. En effet, il existe des limites de quantification propres à chaque appareil. Par exemple, lors de la réalisation de la gamme de cisplatine, le signal obtenu pour des concentrations inférieures à 0.1 mg/ml était trop faible et aucun dosage ne pouvait être effectué. Il a donc fallu changer les protocoles de chimiothérapies en modifiant le volume de solvant pour obtenir des concentrations supérieures à 0.1mg/ml.

*la variance entre chaque point doit être suffisamment différente pour pouvoir les distinguer. En effet, si ce n'est pas le cas le signal obtenu sera identique pour tous les points. Ceci aura pour conséquence un écrasement des courbes. Ce phénomène est encore plus important en IR. Ce phénomène peut rendre la quantification difficile.

*La corrélation de la zone sélectionnée doit se rapprocher le plus possible de 1. En effet en cas de mauvaise corrélation, l'allure des courbes sera différente pour une même concentration et le dosage ne sera pas répétable donc les quantifications seront mauvaises.

A partir de ces critères on peut déterminer la zone dans laquelle on souhaite travailler :

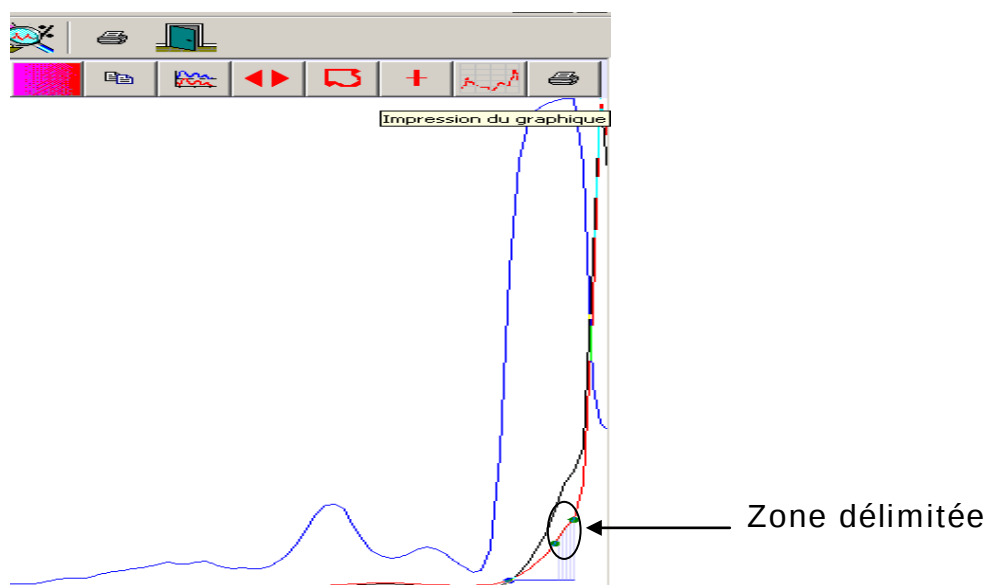
a- On choisit la zone dans laquelle on souhaite travailler (soit UV soit IR)

b- On clique sur un « curseur » , une ligne verticale verte apparaît et on cherche sur le spectre une zone où la corrélation est proche de 100% et où la variance est la plus élevée possible.

Ici, le but est d'encadrer (en terme de longueur d'onde) la zone choisie précédemment.

c- Puis on clique sur le « curseur »  et on place la ligne verte légèrement avant la zone choisie et appuyer sur Entrée.

- d- On Re-clique sur le « curseur »  et on place la seconde ligne verte légèrement après la zone souhaitée de façon à l'encadrer et appuyer de nouveau sur Entrée. (cf exemple ci-dessous)



La zone est alors délimitée et bien définie.

✓ Création d'une ligne de base

De plus, il existe la possibilité de créer une ligne de base qui permet un calcul de hauteur de pic à partir d'un point à l'ordonnée différent de 0. Il est possible de définir une ou plusieurs lignes de base en fonction du spectre, définissant une hauteur relative de spectre à partir de laquelle se fera la quantification.

✓ Absence de création d'une ligne de base :

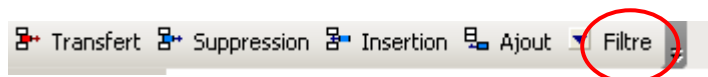
La quantification peut être réalisée sans ligne de base. La quantification sera alors directement calculée sur une base de hauteur de pic. En cas de décalage sensible sur l'axe des abscisses, cette quantification peut devenir non-conforme. Il est possible d'entrer un point dans la courbe qui sera décalé de la même façon que le point initial. La hauteur du pic en revanche entre ces 2 points restera identique. Cette hauteur relative, étant plus constante servira à la quantification.

✓ Elaboration de la bibliothèque de spectres

Chaque spectre ayant servi à faire la gamme de référence est rentré dans la bibliothèque de référence.

✓ Validation de la méthode

L'ensemble des échantillons est de nouveau analysé ainsi que les molécules susceptibles de croiser avec la molécule créée (molécule de la même famille). Ceci est possible grâce à l'automate qui permet une ré-analyse des spectres et grâce au logiciel Excel permettant la sélection d'une molécule.



V.2.2 Le test sur 5 fluorouracile

✓ Le choix du test sur cette molécule

Avant l'arrivée de l'automate, sur trois molécules, était réalisé un contrôle de pesée en plus du contrôle visuel classique. Ces molécules étaient :

- ✓ la cisplatine
- ✓ le 5 fluorouracile (5 FU)
- ✓ la doxorubicine

Le contrôle s'effectuait de la manière suivante : la poche était pesée avant l'introduction du principe actif sur des balances présentes à l'intérieur du sas de fabrication. Si sur la poche devait être fixée une tubulure, la pesée se faisait avec la tubulure, et une fois celle-ci purgée. Cette première pesée était alors imprimée.

Puis venait la seconde étape, l'injection du produit dans la poche de solvant. Une fois cette opération effectuée, une seconde pesée était réalisée et imprimée.

La personne ayant réalisé le contrôle remplissait alors un tableau Excel qui permettait le calcul de la différence de poids entre les deux pesées et obtenir ainsi la quantité de produit injectée grâce à la densité de ce dernier. Une erreur de 10 % en valeur absolue était acceptée en vue de la libération de la poche. Au dessus de cette barrière, la poche était détruite.

Pour le 5 fluoro-uracile, un dosage analytique était réalisé chaque semaine. Un prélèvement d' 1 ml était réalisé sur une poche de 5 FU et envoyé ensuite au laboratoire de contrôle pour y être dosé par HPLC. Ce contrôle était effectué pour chaque préparateur pour voir si aucune dérive au niveau de la manipulation n'existait (contrôle de process)

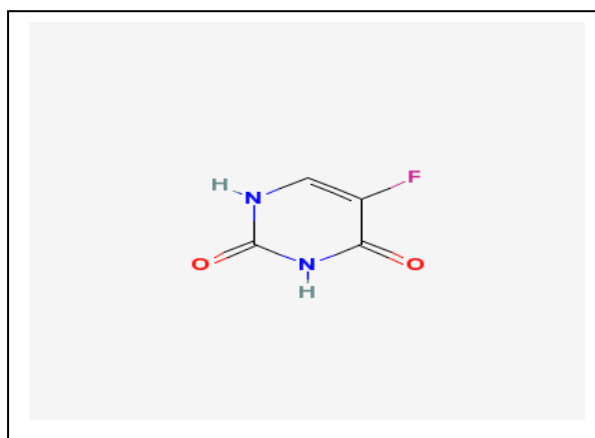
La doxorubicine a été mise de côté du fait du risque de confusion entre la Doxorubicine et la Farmorubicine structurellement très proches.

Par conséquent, la première molécule choisie pour la mise en place du dosage est le 5 fluoro-uracile.

✓ Déroulement du test

- Etude de la structure de la molécule

Tout d'abord, il est nécessaire de s'attarder sur la structure de cette molécule pour savoir si elle absorbera ou non dans l'UV-Visible.



Structure 5 FU

D'après la structure du 5 FU, il est facilement déductible qu'elle absorbera dans l'UV-Visible. Pour effectuer la gamme, nous avons pris des concentrations allant de 0 à 25 mg/ml. Or, les premières analyses ont révélées que seul le début de la gamme était linéaire en UV. Au delà de **5 mg/ml** la droite d'étalonnage devient une courbe. Ceci s'explique par le fait que le 5 FU absorbe beaucoup dans l'UV-Visible et donc que la densité optique dépassait deux. Si cette valeur d'absorbance est dépassée, la loi de Beer Lambert n'est plus respectée donc la linéarité de la relation n'existe plus. Il a donc fallu créer deux gammes : une basse et une haute. Pour la gamme haute, la concentration est calculée par la loi de Beer Lambert mais en infrarouge car elle nécessite un signal plus fort que l'UV-Visible et pour des concentrations inférieures à 5mg/ml, l'automate se sert de l'UV-Visible.

- Détermination de la concentration théorique

Une fois réglé le problème de la gamme basse et de la gamme haute, il a fallu régler la difficulté de la détermination de la concentration théorique des poches

analysées. En effet, chaque poche est livrée dans le service avec une tubulure purgée avec le solvant de la poche avant l'injection du principe actif. Ceci permet d'éviter au maximum la contamination du personnel médical en diminuant la manipulation de ces produits toxiques. De plus, les tubulures utilisées sont différentes selon les services. Le volume de purge se trouve donc être différent et modifie par conséquent la concentration du principe actif dans la poche. Il a donc été nécessaire de déterminer le volume de purge utilisé pour chaque tubulure. (cf figure tableau récapitulatif ci-dessous).

	Volume (ml) tubulure hôpital de jour	Volume (ml) tubulure hospitalisation complète
Anticorps monoclonaux	15	15
Taxol	6,5	22
Autres molécules	3,5	15

Tableau récapitulatif des volumes de purges des différentes tubulures utilisées à l'UBCO.

Un autre point à soulever est le volume que contient réellement une poche de solvant. En effet, toutes les poches de solvant contiennent un volume supérieur au volume inscrit sur leur emballage. Il a donc fallu déterminer ce volume en vidant pour chaque volume et chaque type de solvant une dizaine de poches de lots différents (le volume variant également d'un lot à un autre). Une moyenne est ensuite effectuée pour avoir une valeur de volume représentative du volume des poches qui seront utilisées.

Voici le tableau récapitulatif des valeurs retenues en volume de solvant pour le calcul des concentrations théoriques de nos préparations.

	Volume (ml) théorique de solvant	Volume (ml) moyen réellement contenu dans chaque poche
Poche 50 ml	50	53
Poche 100ml	100	106
Poche 250 ml	250	262
Poche 500 ml	500	522
Poche 1000 ml	1000	1043

V.3 Extension des dosages à toute la gamme des produits cytotoxiques

Pour chaque produit la même méthode a été appliquée : réalisation d'une gamme complète avec un nombre de points de gamme plus étoffés autour des concentrations courantes thérapeutiques. Chaque gamme était réalisée dans du NaCl 0.9% et du glucose 5% sauf incompatibilité physico chimique entre le principe actif et l'un des deux solvants.

Chaque produit ne sera pas détaillé mais seront plutôt développés les cas particuliers ou les produits dont il a été plus difficile de mettre en place un dosage analytique correct ainsi que les questions qui se sont posées à l'équipe de l'UBCO.

L'automate a permis de mettre en évidence certains biais au niveau de la préparation des chimiothérapies pour deux produits en particulier.

- **Bléomycine**

Le premier produit en question est la bléomycine. Il est présenté sous forme de lyophilisat. Lors de sa fabrication, ce produit est reconstitué à l'aide d'un set de transfert, système permettant de « relier » le solvant de la poche au produit à reconstituer. Le produit est tout d'abord reconstitué avec le solvant de la poche puis une fois le lyophilisat dissous celui-ci est transféré dans la poche. Or, la bléomycine est un petit flacon en terme de volume donc la moindre goutte

restant dans le flacon peut modifier considérablement la concentration. Grâce à l'automate, ont été observées des disparités de résultats préparateurs dépendants. Pour certaines personnes les analyses étaient correctes, pour d'autres le résultat était toujours inférieur de 10% à la concentration attendue. Ces poches étaient donc sous dosées. En interrogeant, les préparateurs et en comparant leurs manières de travailler, on s'est aperçu que certains rincés deux fois leur flacon et d'autres une seule fois. En ne rinçant qu'une seule fois le flacon, on ne récupère pas la totalité de la dose (gouttelette restant sur les parois du flacon) ce qui engendre un sous dosage pour le patient.

Désormais, pour ce produit les flacons sont rincés deux fois avec le solvant de la poche ce qui a permis d'éradiquer ce problème.

*Taxotère®

Pour le Taxotère®, c'est un autre problème qui est survenu. Lors de la fabrication de ce produit, un solvant doit être ajouté au principe actif liquide et le mélange doit être homogénéisé pendant cinq minutes. Ce produit est très visqueux, les deux phases mettent du temps pour se mélanger.

De temps en temps, il est arrivé lors de journées chargées en nombre de préparations ou lors de la dernière préparation avant déjeuner de constater des résultats analytiques de 10% inférieurs à la concentration attendue. La cause en était simple : le délai des cinq minutes n'était pas respecté d'où ce sous dosage observé (homogénéisation et dissolution insuffisante).

Un rappel a donc été effectué sur le fait de respecter scrupuleusement ce délai de cinq minutes.

*Purge d'une tubulure à l'envers

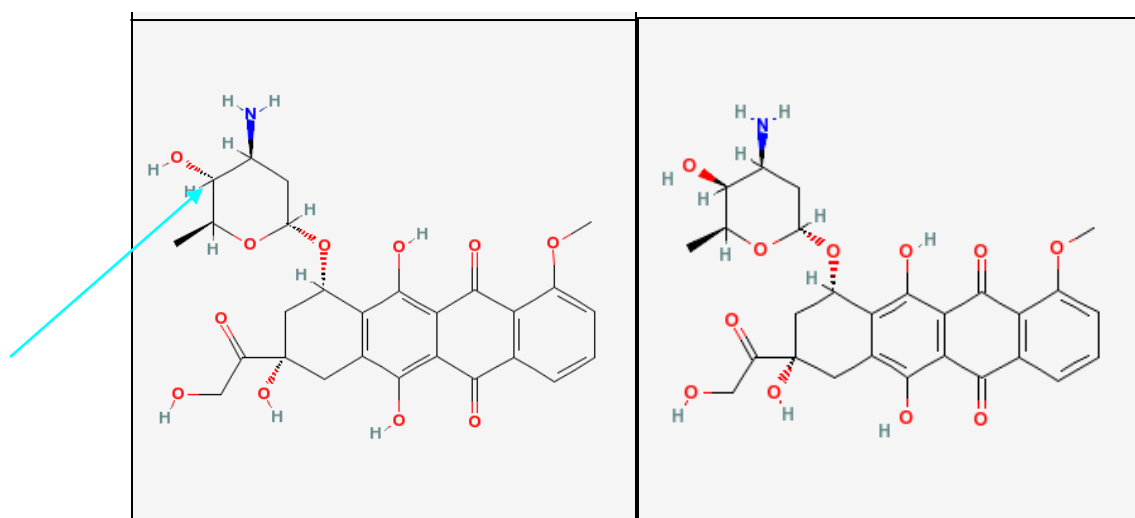
Une autre cause de non-conformité lors d'un contrôle pouvait venir d'une purge de tubulure à l'envers. Lors de la préparation d'une poche de chimiothérapie, en général une tubulure purgée par le solvant de la poche est branchée. Ceci permet de diminuer les risques d'exposition aux cytotoxiques lors des branchements des poches au patient par les infirmières. Normalement, cette tubulure est purgée avec le solvant de la poche destinée ensuite à recevoir le principe actif. Cependant, il arrive que cette étape soit omise, la tubulure est alors purgée à l'envers grâce à une poche portoir (poche destinée à reconstituer des lyophilisats, purger les tubulures lors d'oubli...). Lors du contrôle visuel (nom

du patient, nature du principe actif, dose et vérification de la tubulure purgée), si le préparateur ne précise pas que la tubulure a été purgée à l'envers, le résultat risque d'être non-conforme. En effet, normalement le volume servant à purger la tubulure (généralement 15 ml) vient de la poche. Or si la tubulure est purgée à l'envers, ce volume n'est pas retiré de la poche. La concentration d'une poche d'une même dose sera différente entre une poche avec une tubulure purgée classiquement et une poche avec une tubulure purgée à l'envers.

Pour certaines familles d'anticancéreux la mise au point a été plus problématique que pour d'autres. Les deux familles ayant posées problèmes sont les anticorps monoclonaux ainsi que les anthracyclines.

*Anthracyclines

La doxorubicine et l'épirubicine sont deux exemples d'anthracyclines. Ces deux molécules sont très proches structuellement, seul un groupement hydroxyde positionné en cis pour l'épirubicine et en trans pour la doxorubicine les différencie (cf schéma ci-dessous, flèche bleue).



Structure épirubicine

Structure doxorubicine

Ces deux molécules¹⁵ sont si proches que l'automate n'arrive pas de façon certaine à les différencier. La seule méthode capable aujourd'hui de les différencier est la méthode HPLC mais comme évoqué précédemment elle

¹⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

nécessite beaucoup plus de temps (15 min). Pour ces deux molécules, lors du contrôle visuel le préparateur montre à la personne effectuant le contrôle les flacons vides qu'il a utilisés. Ce système permet de palier le défaut d'identification du principe actif de la part de l'automate. La quantification quant à elle ne pose pas de problème. En cas de mauvaise reconnaissance par l'automate, une réanalyse de la préparation est effectuée et la DCI du principe actif est modifiée. Cette modification est alors directement transférée et tracée sur Excel. A chaque fois qu'une molécule est forcée, la molécule apparaît différemment sur Excel. (cf tableau ci-dessous avec un exemple d'une doxorubicine forcée (préparation n°148481) et une non forcée (n°149102))

N° Ordonnancier	DCI	Vecteur	Poso.	Vol.	VT	VA	Conc théorique	Conc analysée	%Err	%Ress	ID-DCI	ID-Vecteur	Conformité	Visa
148481	doxorubicine	Glucose	47	50 ml	3,5	23,5	0,63	0,62	-1,6	OK *	Doxorubicine *	OK	Conforme	Bousquet
149102	doxorubicine	Glucose	40	50 ml	3,5	20,0	0,56	0,54	-3,6	99,9	OK	OK	Conforme	Aubert

Pour chaque anthracycline, un contrôle visuel des flacons vides est systématiquement réalisé.

*Anticorps monoclonaux

Le même type de problème est survenu avec l'analyse des anticorps monoclonaux. Ce sont tous les deux des anticorps monoclonaux. Ils sont tous structurellement assez proches ce qui engendrent parfois des confusions au niveau de l'identification de ces produits par l'automate. Ces problèmes sont moins fréquents qu'avec les anthracyclines cependant ils existent. C'est pour cette raison qu'à chaque préparation d'anticorps monoclonaux les flacons sont systématiquement vérifiés lors du contrôle visuel.

Un tableau récapitulatif a été créé pour déterminer en terme de pourcentage le risque réel de confusion.

Analyse croisée des risques de confusion entre les formes

molécule de départ et concentration	risque de confusion avec :	risque de confusion	
Rituximab 10 mg/mL	Trastuzumab 21mg/mL	48%	J
	Panitumumab 20 mg/mL	50%	J
	Cetuximab 5 mg/mL	50%	J
	Bevacizumab 2 mg/mL	20%	J
Bevacizumab 25 mg/mL	Rituximab 10 mg/mL	40%	J
	Trastuzumab 21mg/mL	86%	K
	Panitumumab 20 mg/mL	80%	J
	Cetuximab 5 mg/mL	20%	J
Trastuzumab 21mg/mL	Rituximab 10 mg/mL	48%	J
	Panitumumab 20 mg/mL	95%	L
	Cetuximab 5 mg/mL	24%	J
	Bevacizumab 25 mg/mL	86%	K
Panitumumab 20 mg/mL	Rituximab 10 mg/mL	50%	J
	Cetuximab 5 mg/mL	25%	J
	Bevacizumab 5 mg/mL	80%	J
	Trastuzumab 21mg/mL	95%	L
Cetuximab 5 mg/mL	Rituximab 10 mg/mL	50%	J
	Trastuzumab 21mg/mL	24%	J
	Panitumumab 20 mg/mL	25%	J
	Bevacizumab 25 mg/mL	20%	J
Epirubicine 2 mg/mL	Doxorubicine 2 mg/mL	100%	L
Doxorubicine 2 mg/mL	Epirubicine 2mg/mL	100%	L

D'après ce tableau, trois couples de molécules (bevacizumab et trastuzumab, trastuzumab et panitumumab, doxorubicine et épirubicine) sont susceptibles de passer à travers le contrôle analytique pur. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de maintenir un contrôle visuel.

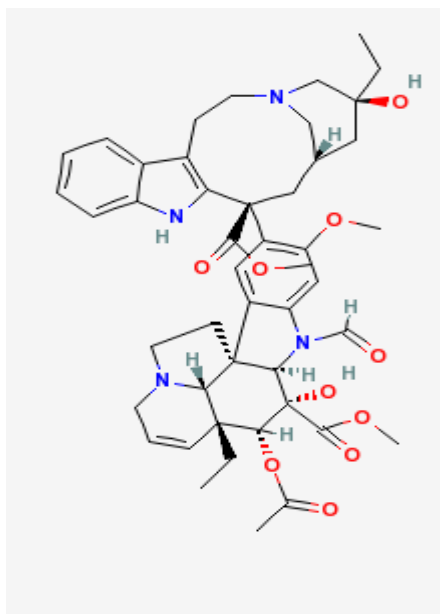
Une des plus grosses difficultés rencontrées fut la mise en place du dosage de la vincristine.

- Vincristine

C'est une molécule qui est fabriquée par un principe d'extraction. A chaque fois, lors de changement de numéros de lot, le dosage devenait non-conforme. En effet, l'automate nous permet de réanalyser et de superposer plusieurs spectres en même temps. En superposant plusieurs spectres provenant de vincristine de lots différents il est apparu qu'aucun spectre ne se superposait strictement. Pour choisir la zone où le dosage serait effectué, la zone la plus commune à tous ces spectres a été retenue.

Malgré ce choix, il arrive que le dosage analytique soit non-conforme. A cela plusieurs raisons :

- 1) la dose de vincristine administrée par cure ne dépasse jamais 2 mg
- 2) en général cette dose est diluée dans une poche de 50 ml ce qui donne des concentrations très faibles de l'ordre de 0.04mg/ml. Il a donc fallu que les résultats soient rendus avec trois chiffres après la virgule.
- 3) les tubulures utilisées sont en général des tubulures de 15 ml avec une chambre compte goutte. Or, selon le volume de remplissage de la chambre, le volume de 15 ml varie plus ou moins. Une graduation sur une chambre compte goutte a donc été faite de manière empirique.
- 4) le dosage de la vincristine (cf formule) s'effectue dans l'UV. La concentration thérapeutique de la vincristine étant faible l'absorbance observée est faible. Or dans l'UV le glucose utilisé comme solvant possède un pic spécifique se situant dans la même zone de dosage utilisé par l'automate. **En effet, un des produits de dégradation du glucose le 5 hydroxyméthylfurfural (5 HMF) possède deux pics d'absorption en UV : un pic à 228 nm et un pic à 283 nm. Or les concentrations de vincristine sont très faibles. Le 5 HMF peut donc venir perturber le dosage de la vincristine puisque sa seule zone spectrale de quantification se situe aux alentours de 230 nm¹⁶.**



Structure de la vincristine

¹⁶ Mme Jade XOAN DANG, « Dosage par FIA de l'oxaliplatine dans les poches de chimiothérapies : étude de l'interférence avec le 5HMF », 26/10/2007.

Ces quatre paramètres associés font que le dosage de la vincristine n'est pas encore assez fiable via l'automate, c'est pour cette raison qu'est toujours réalisé en parallèle un contrôle total a posteriori de la fabrication.

Voici le récapitulatif des contrôles effectués selon les molécules :

Liste des contrôles en fonction du type de préparation

Spécialités	DCI	Conditionnement	Type de contrôle
5 FU	Fluorouracile	Poche	VS + A
ALIMTA	Pemetrexed	Poche	VS + A
ALKERAN	Melphalan	Poche	VS + A
AMETYCINE	Mitomycine	Poche Seringue	VS + A
AMSALYO	Amsacrine	Poche	V
ARACYTINE	Cytarabine	Poche	VS + A
DEPOCYTE		Seringue < 5 mL	V
		Seringue < 5 mL	V
ATRIANCE	Nélarabine	Poche	V
AVASTIN	Bevacizumab	Poche	VS + A + Identité flacon*
BICNU	Carmustine	Poche	VS + A
BLEOMYCINE	Bléomycine	Poche	VS + A
BUSILVEX	Busulfan	Poche	V
CAELYX	Doxorubicine liposomale	Poche	VS + A
CAMPTO	Irinotecan	Poche	VS + A
CARBOPLATINE	Carboplatine	Poche	VS + A
CERUBIDINE	Daunorubicine	Poche	VS + A
CISPLATINE	Cisplatine	Poche	VS + A
COSMEGEN	Actinomycine D	Poche	V
DACOGEN	Decitabine	Poche	V
DETICENE	Dacarbazine	Poche	VS + A
DOXORUBICINE	Doxorubicine	Poche Seringue	VS + A + Identité flacon*
ELDISINE	Vindésine	Poche	V
ELOXATINE	Oxaliplatine	Poche	VS + A
ENDOXAN	Cyclophosphamide	Poche	V S + A
ERBITUX	Cetuximab	Poche	VS + A + Identité flacon*
ETOPOSIDE ETOPOPHOS	Etoposide	Poche	VS + A
EVOLTRA	Clofarabine	Poche	V
FARMORUBICINE	Epirubicine	Poche	VS + A + Identité flacon*
FLUDARA	Fludarabine	Poche	V
GEMZAR	Gemcitabine	Poche	VS + A
HERCEPTIN	Trastuzumab	Poche	VS + A + Identité flacon*
HOLOXAN	Ifosfamide	Poche	VS + A

HYCAMTIN	Topotécan	Poche	VS + A
KIDROLASE	Asparaginase	Poche	V
LEUSTATINE LITAK	Cladribine	Poche Seringue < 5 mL	V
MABCAMPATH	Alemtuzumab	Seringue < 5 mL	V
MABTHERA	Rituximab	Poche	VS + A
METHOTREXATE	Méthotrexate	Poche Seringue < 5 mL	VS + A V
METHYL GAG	Mithoguazone	Poche	V
MUPHORAN	Fotemustine	Poche	V
MUSTARGEN	Chlorméthine	Poche	V
NAVELBINE	Vinorelbine	Poche	VS + A
NIPENT	Pentostatine	Poche	V
NOVANTRONE	Mitoxantrone	Poche	VS + A
TAXOL	Paclitaxel	Poche	VS + A
TAXOTERE	Docetaxel	Poche	VS + A
THIOTEPA	Thiotepa	Poche	V
TOMUDEX	Raltitrexed	Poche	V
TORISEL	Temsirolimus	Poche	VS + A
VECTIBIX	Panitumumab	Poche	VS + A + Identité flacon*
VELBE	Vinblastine	Poche Seringue	VS + A
VELCADE	Bortezomib	Seringue < 5 mL	V
VIDAZA	Azacitidine	Seringue < 5 mL	V
VINCRIStINE	Vincristine	Poche Seringue	VS + A
ZANOSAR	Streptozocine	Poche	V
ZAVEDOS	Idarubicine	Poche	VS + A

V : Contrôle visuel de la préparation

VS : Contrôle visuel simplifié

A : Contrôle analytique

- : Mode forcé

En surligné : Dosage non envisageable (aucune évolution prévisible)

L'UBCO ne fabrique pas uniquement des poches de chimiothérapies, il existe également d'autres contenants comme les seringues ou encore les infuseurs. La question s'est donc posée de savoir si les contrôles seraient via l'automate ou si l'ancien système de contrôle serait maintenu.

* Infuseurs

Pour les infuseurs, le choix de l'UBCO a été fait de ne pas contrôler la préparation terminée car un contrôle reviendrait à livrer une préparation avec

une tubulure contenant du principe actif. Cependant le contrôle de ces infuseurs reste possible. Pour cela, il suffit de prélever l'échantillon à partir de la seringue avant l'injection du produit dans l'infuseur. Pour arriver à la dose prescrite, il est possible que deux seringues soient nécessaires. Dans ce cas, un contrôle pour chaque seringue sera alors obligatoire.

*Seringues

Pour les seringues, les intrathécales en sont exclues du fait de leur volume (< 1.2 ml). Par contre, pour les autres seringues couramment préparées d'un volume de 50 ml, la décision a été prise d'effectuer un contrôle. Pour pouvoir effectuer ce dosage, le volume final passe de 50 à 51 ml. L'ajout de ce ml supplémentaire influe peu sur la concentration finale du produit et le fait de prélever 1.2ml ne modifie que très peu la dose reçue par le patient.

Une autre problématique est à soulever. Que se passe-t-il en cas de changement de marché ?

*Modifications de références

Lors d'un changement de marché, il est fréquent qu'un certain nombre de références changent (spécialité générique, laboratoire différent...). Même si le principe actif reste identique, les excipients ainsi que les méthodes de fabrication diffèrent d'un fournisseur à un autre modifiant par la même les spectres de références des principes actifs. Lors des changements de marché, un travail important de mise à jour est nécessaire.

*Essais cliniques

L'UBCO est également engagé dans différents essais cliniques. Pour certains essais, la cure de chimiothérapie est fabriquée par l'UBCO. Or dans les essais cliniques, il est assez fréquent de tester une nouvelle molécule n'existant pas encore sur le marché. Comment la contrôler ? Faut-il créer pour chaque nouvelle molécule d'un essai une gamme complète ?

Pour les essais, seules sont contrôlées par l'automate les chimiothérapies dont le spectre existe déjà. Pour le reste, un contrôle total est effectué. En effet, pour pouvoir les contrôler via l'automate il faudrait créer une gamme. Mais, comme les produits sont réservés à l'étude, il serait difficile de s'en procurer (à

moins d'utiliser des restes). De plus, la mise en place de ces dosages nécessiterait beaucoup de temps. Or, la reconstitution des essais cliniques ne constitue vraiment qu'une infime partie de l'activité de l'UBCO. Le temps consacré à une telle mise en place ne serait pas « rentabilisé ».

VI. Impact de l'arrivée de l'automate sur l'organisation de l'UBCO

L'arrivée d'un automate de contrôle au sein de l'UBCO a engendré de nombreuses modifications d'organisation à tous les niveaux.

Tout d'abord, lors de la période de test, une fois les gammes de chaque molécule effectuées, la décision fut prise de tester en condition réelle l'automate tout en maintenant une possibilité de contrôle a posteriori. Un contrôle allégé était réalisé (patient, dose, produit, numéro d'ordonnancier et tubulure). Toutefois, pour chaque préparation, les flacons étaient gardés jusqu'à ce que le dosage soit effectué et conforme. Dans le cas contraire, un contrôle visuel complet était effectué a posteriori. C'est une méthode assez contraignante qui nécessite une bonne organisation aussi bien au niveau du contrôle qu'au niveau des préparateurs : après chaque dosage, il ne faut pas oublier de préciser au préparateur qu'il peut jeter les flacons de la préparation X pour le patient Y, le préparateur dans son isolateur doit s'organiser de telle façon à ce qu'il ne mélange pas les flacons vides de deux préparations (surtout dans le cas où c'est le même produit qui est administré).

Cette phase test a permis de mettre en évidence plusieurs problèmes à corriger :

*Perte de temps pour les préparateurs du fait de l'inscription sur chaque échantillon du numéro d'ordonnancier. Avec l'automate, les numéros d'ordonnancier ne sont plus inscrits sur le vial. Par contre, lors de la sortie des paniers de préparations de l'isolateur, une vigilance accrue est dorénavant nécessaire : l'étiquette de l'échantillon est collée sur la fiche de fabrication et rangé dans un des deux bacs intitulés « préparations urgentes » (préparation pour le jour même) ou « préparations non urgentes » (préparation pour le

lendemain). Pour éviter une confusion, il ne faut s'occuper que d'un panier à la fois.

*Nécessité au niveau des contrôles d'étoffer certaines gammes selon les concentrations thérapeutiques rencontrées :

- soit en faisant des points supplémentaires (par exemple pour des concentrations très basses nécessitant d'avoir beaucoup de points à des concentrations rapprochées

- soit en ajoutant des points de gamme car la gamme n'allait pas jusqu'à ces concentrations.

Des recalages ou nouveaux étalonnages ont donc été effectués.

*Nécessité d'améliorer le prélèvement en lui-même. En effet, il faut acquérir une certaine technique pour que la poche soit bien homogénéisée donc obtenir un échantillon de bonne qualité. Il faut bien mélanger la poche en s'assurant que la solution homogène remplisse la chambre d'injection (pour chasser la solution concentrée). Au moment du prélèvement, plusieurs aller et retour avec la seringue sont nécessaires afin d'améliorer encore la qualité de l'échantillon. De plus, certains principes actifs sont visqueux comme le paclitaxel et l'étoposide. Pour ces principes actifs l'homogénéisation est plus difficile. L'apprentissage de cette technique essentielle fut plus rapide pour certains préparateurs que pour d'autres.

Une fois certain de la validité des dosages de l'automate ainsi que de la qualité du prélèvement, il a fallu revoir l'organisation de la préparation des paniers à la libération de la poche.

Les balances qui servaient pour les contrôles gravimétriques de doxorubicine, cisplatine et 5 FU ont été retirées des isolateurs.

Avant l'arrivée de l'automate, la première personne qui préparait le panier sortait les produits en fonction des numéros de lots inscrits sur la fiche de fabrication ou sur la fiche de stérilisation. La seconde personne qui vérifiait contrôlait juste que c'était bien le bon produit au bon dosage dans le bon solvant au bon volume sans vérifier les numéros de lot. Les numéros de lot n'étaient pas vérifiés une seconde fois à ce moment car lors du contrôle total visuel complet ceux-ci étaient à nouveau contrôlés et modifiés en cas d'erreur, sur la fiche de fabrication pour la traçabilité.

Ce contrôle total disparaissant avec la mise en place de l'automate, le double contrôle des numéros de lot a été instauré lors de la vérification du panier de préparation de la chimiothérapie ; ce qui n'affranchit pas la personne réalisant la préparation de bien vérifier ses produits avant fabrication.

Une fois la préparation réalisée un contrôle visuel est effectué pour vérifier que la poche de chimiothérapie est bien pour le bon patient, à la bonne dose, pour le bon jour et que la tubulure utilisée est purgée et qu'il n'y a pas d'erreur au niveau du modèle de tubulure utilisé ainsi que du solvant de reconstitution éventuel. En effet, pour l'hôpital de jour, les tubulures utilisées sont différentes de celles des autres services donc un volume de solvant de purge différent (en moyenne 3.5ml pour l'hôpital de jour contre 15 ml pour les « tubulures normales ») ce qui influe directement sur la concentration du principe actif.

De plus, il existe quelques cas particuliers :

- Pour tous les anticorps monoclonaux, une tubulure « normale » doit être utilisée.
- Dans le cas du taxol, une tubulure spécifique avec filtre doit être utilisée ce qui modifie encore le volume de purge (6.5 ml pour l'hôpital de jour contre 22 ml pour les autres services).

Un contrôle total existe toujours pour les préparations dont le dosage analytique est impossible comme les seringues ayant un volume total inférieur à 20 ml (le prélèvement de 1.2 ml pour le contrôle représenterait un pourcentage trop important de la dose administrée).

Dans le cas où l'on sait qu'au niveau du dosage analytique il peut y avoir un problème de reconnaissance au niveau de produit proche structuellement comme avec la doxorubicine et la farmorubicine ou encore avec certains anticorps monoclonaux, le contrôle visuel permet de s'assurer qu'il s'agit bien du bon principe actif utilisé.

Une fois effectuée, la préparation et son échantillon sont sortis du sas. Les poches non urgentes et conservées à température ambiantes sont alors rangées dans une caisse intitulée « mise en quarantaine avant libération », pour celles conservées à 4°C un espace dans le réfrigérateur leur est réservée avec le même intitulé.

L'automate de contrôle se trouve dans la même salle que celle où sont réalisées les poches de chimiothérapies et ceci en vue d'un gain de temps. La personne responsable des contrôles analytiques est soit un interne soit un pharmacien, la libération d'une poche ne peut se faire sans une de leurs signatures.

Au niveau des contrôles, le pharmacien ou l'interne place ses échantillons à doser sur le carrousel (à chaque échantillon correspond un numéro d'ordonnancier avec un numéro d'emplacement pour le vial). Il faut être particulièrement vigilant à ce moment pour renseigner dans le logiciel les bons emplacements sur le carrousel et éviter toute inversion. L'analyse peut alors être lancée.

L'UBCO possède trois isolateurs, chacun possédant deux postes de fabrication ce qui peut faire potentiellement six préparations à contrôler au même moment. Sachant que chaque dosage dure environ 75 secondes, le contrôle des six préparations dureraient 7.5 minutes. Les contrôles sont donc priorisés selon l'ordre d'importance suivant : les J1 des hôpitaux de jour, J1 des hospitalisations complètes puis les J2 contrôlés plus tard lorsque l'activité le permet et dans la limite de leur stabilité.

Lors du lancement de l'analyse, les numéros d'ordonnancier sont alors transférés automatiquement sur un logiciel Excel, une interface permet de récupérer l'ensemble des données à renseigner : nom du préparateur ayant fabriqué la poche, la DCI du médicament utilisé, la dose de celui-ci, le type de solvant utilisé ainsi que son volume, et éventuellement le volume de solvant retiré de la poche ainsi que le volume utilisé pour purger la tubulure. Ces données permettent un calcul précis de la concentration théorique à comparer aux données analytiques transférées en temps réel. L'application permet d'analyser le résultat avec un code couleur pour trois items :

- ✓ reconnaissance de la molécule,
- ✓ reconnaissance du solvant utilisé,
- ✓ concentration de la préparation analysée (erreur de 10% en valeur absolue tolérée paramétrable).

Lorsque tous ces éléments sont bons, ces trois sections apparaissent en vert, si l'une ne correspond pas elle apparaît en rouge.

Lorsqu'un dosage apparaît comme étant non-conforme, l'opérateur vérifie les données rentrées. Si c'est le solvant utilisé qui n'est pas reconnu, il suffit de regarder la poche avec son contenant. Si c'est la molécule qui n'est pas reconnue, il faut vérifier l'emplacement en lançant l'analyse, la validité des données retranscrites et enfin dans le cas de molécules de structures proches, la réalisation effective du contrôle visuel grâce à la fiche de fabrication . Les mêmes réflexes sont à adopter en cas de non-conformité de concentration (données correctement retranscrites, bon volume de solvant et interrogation du préparateur sur le volume injecté).

Dans ces cas de non-conformité « non explicables » visuellement, un prélèvement sous hotte à flux laminaire, dans des conditions aseptiques, est réalisé. Ceci n'est effectué que pour les préparations urgentes (cf annexe 3). Pour les préparations non urgentes ou dans le cas particulier de l'unité stérile oncologique, le nouveau prélèvement sera effectué en isolateur (plus long). Si le second prélèvement est encore non-conforme et que la concentration analysée est comprise entre 10 à 13% en valeur absolue, le volume d'une poche de même lot est mesurée puis modifiée dans la base de données (une variation de 2 à 4 ml est fréquente entre différents lots de solvants, ceci explique parfois les variations de concentrations observées surtout sur les poches de petit volume 50 ou 100 mL.)

Si le résultat demeure non-conforme après toutes ces étapes, la poche est détruite (cf annexe 4).

Une étude a également été effectuée sur la détermination du temps de contrôle et donc l'impact sur le délai de livraison de l'hôpital de jour (délai d' 1h entre validation de la chimiothérapie et livraison de la première poche). Cette étude a été réalisée sur deux mois avant et après l'arrivée de l'automate. Le résultat de cette étude a montré une augmentation avec l'automate du délai de livraison de l'ordre de 7 minutes. (cf tableau ci-dessous).

TABLEAU N°2	Moy du tps (min) de livraison pour nb prep < 80	Moy du tps (min) de livraison pour nb prep > ou égal 80 et < 100	Moy du tps (min) de livraison pour nb prep > ou = 100
Sans automate	39,83	44,52	43,85
Avec automate	46,86	49,93	51,45
Différence	7,03	5,41	7,6

Après chaque journée de production, un tableau récapitulatif du jour des contrôles est envoyé au pharmacien responsable des préparations magistrales afin qu'il soit signé. Ce pharmacien ne participe pas à l'activité.

Résultats - Discussion

Sur les quatre premiers mois réels d'utilisation de l'automate (c'est-à-dire sans le maintien du contrôle visuel total) le nombre de préparations contrôlées est de 5318.

A chaque préparation sont inscrits dans un tableau Excel différents renseignements comme indiqués dans l'exemple ci-dessous où l'on retrouve dans l'ordre de l'exemple les informations suivantes : la DCI du produit utilisé, le vecteur de la préparation, sa posologie, le volume total du solvant, le volume de la tubulure, le volume éventuellement retiré (pour éviter que le contenant n'éclate lors de l'injection d'un volume trop important de principe actif), le volume ajouté (nombre de ml injecté pour avoir la bonne dose), la concentration théorique, la concentration donnée par l'automate, le pourcentage d'erreur entre les deux valeurs précédentes, le pourcentage de reconnaissance de la molécule par rapport au spectre de référence, l'identification positive ou négative de la molécule et de son solvant. Si tout est correct, le résultat apparaît conforme une fois le visa du pharmacien apposé.

DCI	Vecteur	Poso.	Vol.	V T	R V	VA	Conc théorique	Conc analysée	%Er r	%Ress	ID- DCI	ID- Vecteur	Conformité	Visa
Doxorubicine	NaCl	30	250 ml	0		15,0	0,11	0,11	0,0	99,9	OK	OK	Conforme	Tournamille

A l'aide du tableau ci dessous, apparaît l'importance de maintenir un contrôle visuel pour chaque préparation et d'autant plus sur les anthracyclines et les anticorps monoclonaux.

- Les anthracyclines

DCI	Nombre de préparations	Nombre de préparations « forcées »	Pourcentage de préparations « forcées »
Doxorubicine	293	155	53%
Epirubicine	171	12	7%
Doxorubicine liposomale	4	0	0%
Doxorubicine pégylée	31	0	0%
Daunorubicine	14	5	35%
Idarubicine	24	0	0%

Ce tableau permet de constater que dans un cas sur deux la Doxorubicine est reconnue en une autre molécule : l'Épirubicine tandis que l'inverse n'est pas vrai puisque l'Épirubicine est reconnue à 93%.

Pour la daunorubicine dans 1 cas sur 3 la molécule est mal reconnue, le croisement s'effectue soit avec l'Épirubicine ou la Doxorubicine.

Pour les trois autres molécules, il n'existe pas de croisement entre molécules.

- Les anticorps monoclonaux

Pour les anticorps monoclonaux, un croisement existe bien entre le rituximab et le trastuzumab.

DCI	Nombre de préparations	Nombre de préparations « forcées »	Pourcentage de préparations « forcées »
Rituximab	262	25	9,5%
Trastuzumab	166	27	16%
Bevacizumab	191	0	0%
Cetuximab	76	0	0%

Dans 10% des cas le rituximab croise avec le trastuzumab et dans 16% des cas le trastuzumab croise avec le rituximab.

Ces exemples expliquent la nécessité d'un maintien d'un contrôle visuel. Sans ce contrôle, il serait impossible de libérer la poche. Chaque fois que ce contrôle visuel est fait, il est annoté un OK à côté de la molécule sur la fiche de fabrication.

Un tableau récapitulatif par molécule décrit ci-dessous les résultats obtenus lors des quatre premiers mois d'utilisation de l'automate.

DCI	Nombre de préparations	Pourcentage de la préparation par rapport à la production totale	Erreur moyenne par rapport à la concentration théorique	Préparation prête à l'emploi (pe) ou produits à reconstituer (pd)	Nombre de reprélèvements, nombre de poches détruites et commentaires	% de reprélèvement	Coût en euros
Bévacizumab	191	3,4	-1,45%	pe	0 reprélèvement	0%	
Bléomycine	80	0,014	-3,47%	pd	16 reprélèvements 3 poches détruites (non double rinçage)	20%	70
Busulfan	9	0,002	-3,06%	pd	0 reprélèvement	0%	
Carboplatine	350	6,2	-1,29%	pe	5 reprélèvements 2 poches détruites (erreur manipulation)	1%	45
Carmustine	27	0,005	2,62%	pd	1 reprélèvement (homogénéisation)	4%	
Cétuximab	76	1,3	-2,72%	pe	0 reprélèvement	0%	
Cisplatine	358	6,3	-0,38%	pe	51 reprélèvements (homogénéisation) 2 poches détruites surdosage	14%	15
Cyclophosphamide	362	0,064	-1,11%	pd	43 reprélèvements 0 détruite	12%	
Cytarabine	349	6,2	-0,35%	pe	18 reprélèvements 3 poches détruites , pb de changements de marché plus gamme à créer, double contrôle fait à chaque fois.	5%	150
Dacarbazine	75	0,013	3,63%	pd	3 reprélèvements 0 détruite	4%	
Daunorubicine	14	0,002	-2,16%	pd	4 reprélèvement + double contrôle moment où la gamme était créée	28%	
Dexrazoxane	15	0,003	-4,58%	pd	3 reprélèvements 0 détruite + double contrôle moment où la gamme était créée	20%	
Docetaxel	271	0,048	-0,24%	pd	18 reprélèvements 3 poches détruites (temps insuffisant de dissolution)	7%	2 800
Doxorubicine	287	5,1	-3,64%	pe	3 reprélèvements 1 poche détruite	1%	10
Doxorubicine liposomale	4	0,1	4,10%	pe	0 reprélèvement	0%	
Doxorubicine pégylée	31	0,5	-1,84%	pe	6 reprélèvement 0 poche détruite	19%	
Epirubicine	171	3,0	0,11%	pe	0 reprélèvement	0%	
Etoposide	318	5,6	-3,34%	pe	0 reprélèvement	0%	
Etoposide phosphate	101	0,018	1,99%	pd	2 reprélèvement 0 poche détruite	2%	
5 Fluorouracile	485	8,6	3,42%	pe	33 reprélèvements 4 poches détruites	7%	10
Gemcitabine	195	0,034	1,17%	pd	0 reprélèvement	0%	
Idarubicine	24	0,004	1,30%	pd	0 reprélèvement	0%	
Ifosfamide	97	0,017	-0,55%	pd	22 reprélèvements 3 poches détruites	23%	300
Irinotecan	85	1,5	-1,57%	pe	12 reprélèvements 2 poches détruites	14%	160
Melphalan	29	0,005	-4,21%	pd	0 reprélèvement	0%	
Methotrexate	87	1,5	-2,72%	pe	3 reprélèvements 0 poche détruite	3%	
Mitomycine	24	0,004	-0,37%	pd	11 reprélèvement 0 poche détruite	46%	
Mitoxantrone	25	0,004	0,47%	pd	0 reprélèvement	0%	
Oxaliplatine	60	1,1	0,22%	pe	7 reprélèvements 0 poche détruite	12%	
Paclitaxel	433	7,7	3,78%	pe	7 reprélèvements 0 poche détruite	2%	
Pemetrexed	51	0,009	-2,00%	pd	0 reprélèvement	0%	
Rituximab	262	4,6	1,69%	pe	1 reprélèvement (homogénéisation)	1%	
Temsirolimus	25	0,004	-2,02%	pd	7 reprélèvements 1 poche détruite	28%	900
Topotecan	126	0,022	0,42%	pd	9 reprélèvements 2 poches détruites	7%	600
Trastuzumab	166	2,9	-1,27%	pe	0 reprélèvement	0%	
Vinblastine	82	0,014	-0,21%	pd	5 reprélèvements 2 poches détruites (erreur manipulation)	6%	30
Vincristine sulfate	135	2,4	2,20%	pe	49 reprélèvements 0 poche détruite pb de dosage	36%	
Vindesine	29	0,005	2,51%	pd	14 reprélèvements 2 poches détruites	48%	150
Vinorelbine tartrate	81	1,4	1,57%	pe	5 reprélèvements 0 poches détruite	6%	

Pour les molécules ayant un fort taux de reprélèvements, il existe plusieurs types d'explications :

1°) concernant la daunorubicine, la vindésine et le temsirolimus, le fort taux de reprélèvements est dû à la qualité de l'étalonnage. Ce problème a donc été résolu en effectuant un recalibrage des gammes.

2°) pour la mitomycine, ces préparations sont réalisées et délivrées aux services dans des seringues. Or la technique d'homogénéisation des seringues demande un temps d'adaptation plus conséquent que pour les poches de la part des préparateurs.

3°) il existe des problèmes de dosage lorsqu'on atteint la limite de détection de l'appareil. Dans le cas de la cisplatine, pour des concentrations inférieures à 0.1 mg/ml le signal est trop faible et donc le dosage impossible. Le même problème existe pour l'ifosfamide.

4°) concernant la vincristine, lorsqu'elle est diluée dans du glucose une interférence dans le dosage existe puisque le produit de dégradation du glucose, le 5 HMF absorbe à la même longueur d'onde de dosage de la vincristine soit 230nm. La solution est donc d'utiliser exclusivement du chlorure de sodium comme solvant et non du glucose à 5%.

5°) pour la bléomycine, le problème est assez simple à expliquer. Ce produit est présenté sous forme de lyophilisat contenu dans un flacon de faible volume. Ce produit est généralement reconstitué à l'aide d'un set de transfert or si le flacon n'est pas rincé au minimum deux fois, la préparation délivrée sera sous dosée. Un rappel auprès des préparateurs a donc été fait.

6°) un dernier problème peut venir d'un temps de dissolution insuffisant du principe actif lorsque celui-ci est sous forme de lyophilisat. Ce problème peut se rencontrer avec l'ifosfamide et également le cyclophosphamide.

Sur les 5318 préparations contrôlées, 358 recontrôles ont été réalisés ce qui représente 6 % de la globalité des contrôles. A la suite de ces recontrôles, 30 poches ont été détruites soit 0.5 % de la production. Le coût de destruction de ces poches représente 5 230 euros ce qui reviendrait à environ 1,10 euros par préparation.

Cette somme est d'une part à pondérer à cause du Docétaxel. En effet, certains préparateurs ne laissaient pas un temps suffisant de dissolution (5 min).

Ce problème n'a eu lieu qu'au début des dosages par l'automate et depuis aucune poche n'a été détruite.

D'autre part, dans ce calcul, il n'est pas tenu compte des destructions de poches évitées grâce à l'automate. En effet, il arrive parfois lors de la réalisation d'une préparation de prélever la dose totale d'un flacon alors que seule une fraction du flacon est nécessaire. Sans l'automate, la poche aurait dû être jetée. Or, suite à la mise en place de l'automate, il est dorénavant possible d'effectuer le prélèvement d'un échantillon de la poche maintenue à l'intérieur du sas. L'analyse de cet échantillon par l'automate permet de déterminer la concentration de la préparation et de calculer ainsi le volume à retirer pour obtenir la concentration prescrite.

La valeur de l'erreur moyenne par rapport à la concentration théorique étant à elle seule peu significative, l'écart type ou justesse du dosage par molécule ainsi que le coefficient de corrélation (écart type/ moyenne) ou répétabilité du dosage ont été calculés par molécule (cf tableau ci-dessous).

DCI	ECART TYPE= justesse	coeff variation= reproductibilité	DCI	ECART TYPE= justesse	coeff variation= reproductibilité
Bévacizumab	1,98	-1,37	Irinotecan	0,42	-0,27
Bléomycine	4,23	-1,22	Melphalan	3,4	-0,81
Busulfan	2,47	-0,81	Methotrexate	0,21	-0,08
Carboplatine	6,08	-4,71	Mitomycine	0,07	-0,19
Carmustine	1,13	0,43	Mitoxantrone	0,14	0,30
Cétuximab	2,75	-1,01	Oxaliplatine	0	0,00
Cisplatine	0,56	-1,47	Paclitaxel	2,4	0,63
Cyclophosphamide	3,68	-3,32	Pemetrexed	2,61	-1,31
Cytarabine	0,71	-2,03	Rituximab	4,59	2,72
Dacarbazine	2,4	0,66	Temsirolimus	0,71	-0,35
Daunorubicine	3,46	-1,60	Topotecan	1,41	3,36
Dexrazoxane	1,41	-0,31	Trastuzumab	1,2	-0,94
Docetaxel	5,23	-21,79	Vinblastine	7,7	-36,67
Doxorubicine	0	0,00	Vincristine sulfate	1,34	0,61
Doxorubicine liposomale	3,25	0,79	Vindesine	3,53	1,41
Doxorubicine pégylée	2,26	-1,23	Vinorelbine tartrate	1,13	0,72
Epirubicine	3,4	30,91			
Etoposide	2,75	-0,82			

Etoposide phosphate	0,35	0,18
5 Fluorouracile	4,03	1,18
Gemcitabine	2,47	2,11
Idarubicine	7,07	5,44
Ifosfamide	6,64	-12,07

A l'aide de ces calculs, il apparaît que la justesse et la répétabilité des dosages sont bons sauf pour certaines molécules comme le docétaxel, l'épirubicine, l'ifosfamide ainsi que la vinblastine.

Pour le docétaxel, on peut penser que les résultats ne sont pas répétables car, comme évoqué précédemment, au début des contrôles tous les préparateurs ne laissaient pas obligatoirement les cinq minutes de dissolution nécessaires.

Pour l'épirubicine, le détail de tous les résultats fait ressortir que soit l'erreur est proche de 0% soit l'écart est de 3 à 4% de la valeur théorique. Ceci peut être dû à une mauvaise homogénéisation des prélèvements.

Pour l'ifosfamide, les résultats montrent que l'erreur s'écarte que très peu de la valeur théorique pour un volume de poche inférieur ou égal à 500ml. Or, pour des poches de 1000ml, les valeurs trouvées s'écartent en moyenne de plus de 3% en valeur absolue. Un recalage semble donc être nécessaire pour les plus faibles concentrations.

Pour la vinblastine, les résultats varient beaucoup car ces chimiothérapies sont préparées exclusivement avec des poches de 50 ml donc un faible volume. A cela, il faut ajouter le volume de la tubulure déterminée de façon empirique. Ces variables expliquent le fait que ces dosages ne soient pas répétables.

Ensuite s'est posée la question de déterminer si le fait de travailler avec des principes actifs prêts à l'emploi ou des principes actifs nécessitant au moins une étape supplémentaire de dissolution modifiait significativement les résultats de contrôle trouvés. Pour cela, la moyenne de toutes les préparations prêtes à l'emploi a été calculée pondérée par le nombre de préparations par molécule. Le même calcul a été fait pour l'autre groupe de préparations. Ce calcul a été fait en valeur absolue pour éviter que les erreurs soit lissées. En effet, une erreur de +4% et -4% on trouverait une moyenne de 0% tandis qu'en valeur absolue on serait à 4% d'erreur.

Les valeurs trouvées pour la moyenne des prêtes à l'emploi (pe) est de 2.23% alors que celle des principes actifs à dissoudre (pd) est de 1.29%. Les calculs sont détaillés en annexe 5.

Un test de comparaison des deux moyennes a donc été effectué. Dans le cas de grands échantillons (supérieur à 30 pour les deux groupes), la distribution des échantillons suit une loi normale.

Les moyennes $X(pe)$ et $X(pd)$ ont respectivement pour variance :

$$S(pe^2)/N(pe) \text{ et } S(pd^2)/N(pd)$$

où $N(pe)$ et $N(pd)$ représente respectivement le nombre de préparations totales des préparations pe et pd.

A partir de ces données, on peut calculer la distribution de la différence nommée d entre ces deux moyennes. Ceci permettra de déterminer si les moyennes $X(pe)$ et $X(pd)$ sont ou non significativement différentes.

$$Sd^2 = S(pe^2)/N(pe) + S(pd^2)/N(pd)$$

$$Sd^2 = 9.73$$

Soit l'hypothèse $H_0 : X(pe) = X(pd)$

Pour vérifier cette hypothèse, il faut calculer la valeur de la variable z traduisant l'écart réduit entre la différence des moyennes observées et la valeur 0 :

$$Z_c = \frac{|X(pe) - X(pd)|}{Sd}$$

$$Z_c = 0.3$$

La variable de décision Z suit une loi normale centrée réduite lorsque H_0 est vraie.

Ici c'est un test bilatéral. Au risque choisi μ de 5%, la table de la fonction de répartition de la loi normale donne une valeur pour $Z_{\mu} = 1.96$.

En ce qui concerne la conclusion du test si $Z_c < Z_{\mu}$ la différence entre les deux moyennes est dite non significative. H_0 est donc vraie.

Il n'existe donc pas de différence significative entre les préparations réalisées à partir de produits prêts à l'emploi et des produits nécessitant une dissolution. Pourtant, on aurait pu penser qu'il existerait une différence entre ces deux

groupes de produits. En effet, à cause de l'étape supplémentaire de dissolution on aurait pu croire qu'il existerait une différence étant donné que cette étape supplémentaire pourrait générer « une perte » de produits au niveau de l'étape de dissolution (prélèvement du solvant + dissolution effective de la totalité du principe actif) ainsi qu'au moment du prélèvement avec le volume mort de l'aiguille.

Conclusion

Le cancer est l'une des premières causes de mortalité en France. Le nombre de patients atteints de cancer ne va pas cesser de croître, ceci en relation directe avec le vieillissement de la population. Pour pouvoir traiter les différents cancers existants, il a tout d'abord fallu comprendre les mécanismes ainsi que les signaux utilisés par ces cellules cancéreuses pour proliférer et « communiquer » entre elles. En identifiant ces points, l'oncologue peut alors établir une stratégie thérapeutique anti-tumorale à partir des produits cytotoxiques présents sur le marché. En général les traitements par chimiothérapies font appel à une association de plusieurs molécules pour court-circuiter les cellules cancéreuses à différents endroits du cycle cellulaire. Une fois la prescription de cytotoxiques effectuée par l'oncologue, le relais est alors transmis au pharmacien qui valide la prescription. Enfin, le préparateur ou le pharmacien réalise la préparation hospitalière de cytotoxiques. Ces préparations hospitalières sont sous la responsabilité du pharmacien et adressées à un patient donné et à une dose donnée.

Avant l'arrivée de l'automate, aucun contrôle analytique n'était effectué à part un contrôle hebdomadaire par préparateur a posteriori et seulement sur une préparation à base de 5FU (celui-ci étant contrôlé par HPLC à l'hôpital Trousseau). De nombreux verrous avaient été mis en place mais aucun contrôle analytique n'était effectué en routine pour les préparations sortant de l'UBCO. L'arrivée de cet automate a permis d'augmenter la sécurisation du circuit de libération des préparations de cytotoxiques. Toutefois, le maintien d'un contrôle visuel reste indispensable.

Cet automate nous a de plus permis de détecter les erreurs de préparations qui pouvaient être commises comme le fait de rincer plusieurs fois les flacons de Bléomycine® ou encore bien respecter le temps de dissolution du Taxotère®.

La mise en place d'un tel automate est chronophage au niveau de sa mise au point et nécessite également un temps d'adaptation pour toutes les personnes réalisant des préparations. En effet, pour obtenir une bonne qualité de prélèvements, il faut acquérir une bonne technique d'homogénéisation des préparations et de prélèvement. Ceci est plus ou moins rapide selon les personnes.

L'arrivée de l'automate a engendré de nombreuses modifications aussi bien logistiques que techniques pour tendre vers un but final : améliorer la qualité des produits délivrés au patient.

Annexes

Annexe 1: Exemple d'un suivi quotidien journalier sur le service d'hospitalisation de jour

Annexe 2 : Cahier des clauses particulières de l'Appel d'offres

Annexe 3 : Mode opératoire 072 « Contrôles pour libération d'une préparation »

Annexe 4 : Conduite à tenir en cas de contrôle analytique non-conforme

Annexe 5 : Détail des calculs relatifs aux pourcentages d'erreur moyenne

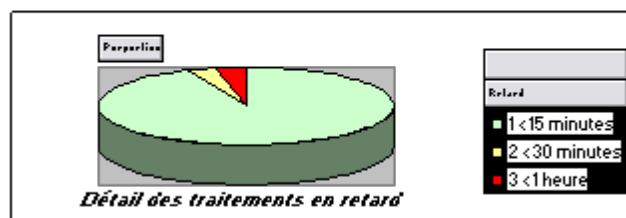
**Annexe 1 : Exemple d'un suivi quotidien
journalier sur le service d'hospitalisation
de jour**

SERVICE

1095

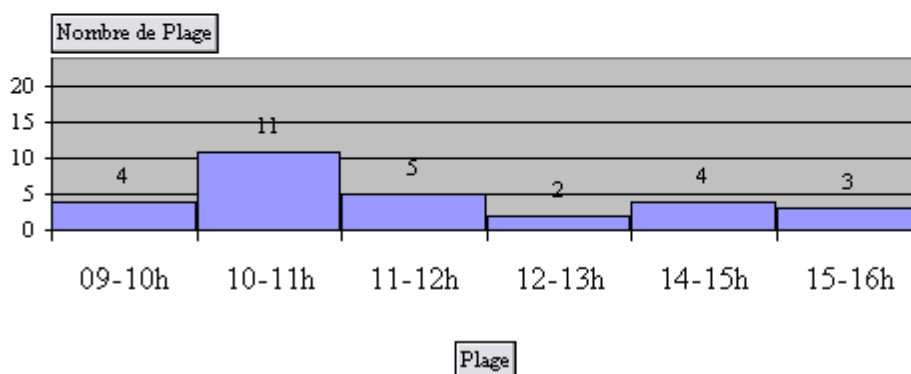
Le
mercredi 23 juillet 2008

<u>Nb patient:</u>	21
<u>Nb traitements pour le service:</u>	30
<u>Temps moyen de livraison global:</u>	44 minutes
<u>% conformes:</u>	83%
-	
<u>Temps moyen RDV / validation:</u>	0:47
<u>Temps d'attente moyen RDV/début de la chimiothérapie:</u>	1:24



Traitements sans attente	Nombre	2
	Temps moyen de livraison	1:04
	% conformes (< 1:30)	100%
Traitements avec attente*	Nombre	46
	Temps moyen de livraison	0:42
	% conformes (< 1:00)	82%

Pics de prescription



Pour info: Activité UBCO du jour	
<u>NB préparations:</u>	70
<u>Pourcentage 1095</u>	43%

** Ordonnances pré-validées la veille de la prescription avant 16h30*

Annexe 2 : Cahier des clauses particulières de l'Appel d'offres



Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours
Direction des Achats, de l'Équipement
et de la Logistique
37044 Tours Cedex 9
<http://www.chu-tours.fr>

CAHIER DES CLAUSES PARTICULIERES

(Article 13 du code des marchés publics – décret n°2006-975 du 1^{er} août 2006)

Marchés de fournitures courantes et de services

Procédure n°2008/DAEL/IN/093 du 19/02/2008

Fourniture d'un automate permettant le contrôle extemporané de préparations de cytotoxiques, consommables, maintenance et qualification de l'automate associés

Période :
de la date de notification au 31/12/2010

Le présent document comprend 149 pages.

Sommaire

Chapitre I – Généralités	105
Article 1 Description du marché	105
Article 2 Définitions.....	105
Article 3 Pièces contractuelles du marché.....	106
Article 4 Sous-traitance	107
Article 5 Avances et retenue de garantie.....	107
Article 6 Obligations générales du titulaire.....	108
Chapitre II – Prix et règlements	109
Article 7 Contenu et caractère des prix	109
Article 8 Modalités de règlement des comptes	110
Chapitre III – Exécution	113
Article 9 Qualité des fournitures et prestations de service	113
Article 10 Délais d'exécution.....	113
Article 11 Responsabilité	113
Article 12 Commandes.....	114
Article 13 Livraison des fournitures.....	114
Article 14 Exécution des prestations de services	115
Chapitre IV – Constatation de l'exécution	118
Article 15 Opérations de vérification	118
Article 16 Admission et transfert de propriété	120
Article 17 Garantie	120
Chapitre V – Différends et litiges	120
Article 18 Pénalités de retard	120
Article 19 Résiliation du marché.....	121
Article 20 Exécution par défaut	122
Article 21 Tribunal compétent	122
Chapitre VI – Dérogations au CCAG	122
Chapitre VII – Clauses Techniques	122
Article 22 Descriptif technique	122
Article 23 Conformité aux textes	124
Article 24 Constitution du dossier technique	125
Article 25 Référents	125
Article 26 Validation	125

CLAUSES ADMINISTRATIVES

Chapitre I – Généralités

Article 1 Description du marché

1.1. Objet

Le présent marché a pour objet : Fourniture d'un automate permettant le contrôle extemporané de préparations de cytotoxiques, consommables, maintenance et qualification de l'automate associés

1.2. Forme du marché

Il s'agit d'un marché ordinaire pour la fourniture d'équipements et d'accessoires, et d'un marché à bons de commande passé en application de l'article 77 du code des marchés publics pour la maintenance, la fourniture de pièces détachées et de consommables.

1.3. Décomposition en tranches ou en lots

Les prestations et fournitures objet du présent marché sont regroupées en un lot unique.

1.4. Étendue

Un automate permettant le contrôle extemporané de préparations de cytotoxiques, consommables, maintenance et qualification de l'automate associés

1.5. Durée du marché

De la date de notification du marché au 31/12/2010.

Reconduction possible du marché

- ☐ Oui
☒ Non

Article 2 Définitions

Titulaire : fournisseur ou prestataire qui conclut le marché avec le CHRU de Tours ; le titulaire peut être une personne morale ou un groupement de personnes morales.

CHRU de Tours : pouvoir adjudicateur au sens de l'article 2 du code des marchés publics annexé au décret n°2006-975 du 1^{er} août 2006.

Quantité ou montant minimum : quantité ou montant que le CHRU s'engage à honorer sur la durée du marché

Quantité ou montant maximum : quantité ou montant que le CHRU pourra honorer sur la durée du marché, et que le titulaire s'engage à honorer sur la durée du marché.

Jours ouvrés : du lundi au vendredi

Heures ouvrées : de 8 heures à 18 heures

Option : modification des spécifications des prestations proposée par le candidat à la demande de l'acheteur public

Maintenance préventive : les visites et interventions de maintenance préventive ont pour but de réduire les risques de pannes et de maintenir dans le temps les performances des équipements à un niveau proche de celui des performances initiales.

Maintenance corrective : la maintenance corrective a pour but de rétablir les fonctions d'un bien après la défaillance de celui-ci ou la dégradation de ses fonctions.

La maintenance corrective comprend :

- la localisation de la défaillance et son diagnostic ;
- la remise en état avec ou sans modification ;
- le contrôle de bon fonctionnement.

Interventions hors forfait : sont ainsi désignées

1. Les interventions ou réparations entraînées par des défaillances dues à des causes étrangères au matériel objet du présent marché, telles que :

- a) Incendie, explosion, inondation, affaissement du bâtiment, provoqués ou non par l'installation
- b) Défaut des dispositifs touchant à l'environnement de l'installation
- c) Utilisation non conforme aux prescriptions indiquées par le titulaire dans le manuel pratique d'utilisation, prescription que le CHRU de Tours déclare connaître et s'engage à faire respecter
- d) Tout autre motif extérieur à l'usage de l'équipement défini dans l'offre du titulaire

2. Les interventions ou réparations entraînées par des modifications ou réparations de matériel, effectuées par du personnel non expressément mandaté par le titulaire pendant la durée du marché.

3. Les interventions effectuées à la demande du CHRU de Tours telles que :

- a) Démonstrations diverses
- b) Mise à disposition de main d'œuvre et / ou matériel pour opération de contrôle divers, réglementaire ou non
- c) Déplacements de matériels
- d) Échange et réparation des accessoires
- e) Adjonction de matériels d'autres origines.

Maintenance tout risque : la maintenance tout risque englobe la maintenance préventive et la maintenance corrective incluant la main d'œuvre, les déplacements et les pièces détachées remplacées au cours des interventions à l'exception des interventions hors forfait.

Article 3 Pièces contractuelles du marché

3.1. Référence au CCAG

Pour tout ce à quoi il n'est pas formellement dérogé dans le présent Cahier des Clauses Particulières, le candidat sera soumis aux dispositions du Cahier des Clauses Administratives Générales applicables aux marchés de Fournitures Courantes et Services, (CCAG-FCS) approuvé par le décret n°77-699 du 27 mai 1977 modifié en vigueur à la date limite de remise des offres ou, pour les procédures négociées sans concurrence, à la date de signature de l'acte d'engagement par le titulaire.

3.2. Pièces constitutives du marché

Le marché est régi par les documents contractuels suivants :

- 1- l'acte d'engagement et ses annexes
- 2- le présent Cahier des Clauses Particulières

3- le Cahier des Clauses Administratives Générales applicables aux marchés de Fournitures Courantes et Services

En cas de contradiction entre les pièces constitutives du marché, ces pièces prévalent dans l'ordre dans lequel elles sont énumérées ci-dessus.

3.3. Pièces contractuelles postérieures à la conclusion du marché

Après sa conclusion, le marché pourra être modifié par voie d'avenant.

3.4. Pièces à délivrer au titulaire du marché

Notification

Le CHRU de Tours fera parvenir une copie de l'acte d'engagement par lettre recommandée avec accusé réception. La notification transforme le projet de marché en marché et le candidat en titulaire.

Nantissement et cession de créance

Si le titulaire souhaite céder ou nantir sa créance, il devra en faire la demande au CHRU de Tours, accompagnée de la copie de l'acte d'engagement qui lui a été délivrée s'il ne souhaite pas recevoir un certificat de cessibilité.

L'acte d'engagement complété ou un certificat de cessibilité complété et signé sera envoyé au titulaire en exemplaire unique par lettre recommandée. Il est à noter que le CHRU de Tours ne sera pas, en cas de perte, autorisé à délivrer un duplicata de l'exemplaire unique ou du certificat de cessibilité.

Le titulaire précisera s'il souhaite obtenir :

- un certificat de cessibilité ou un exemplaire unique du marché
- ou un certificat de cessibilité ou un exemplaire unique de chaque bon de commande ou de chaque tranche.

Article 4 Sous-traitance

Conformément à l'article 112 du code des marchés publics, ce marché ne peut faire l'objet d'une sous-traitance telle que définie par la loi n°75-1334 du 31 décembre 1975.

Article 5 Avances et retenue de garantie

5.1. Avances

Une avance est accordée au titulaire, si celui-ci n'y a pas renoncé, et à condition que le marché entre dans les conditions définies au I de l'article 87 du code des marchés publics.

Le taux n'excèdera pas les 5% mentionnés au II de l'article 87 du code des marchés publics.

Il n'est prévu aucun versement d'avance lorsque celle-ci n'est pas obligatoire.

Le CHRU de Tours demande la constitution d'une garantie à première demande portant sur la totalité du montant de l'avance.

5.2. Retenue de garantie

Il n'est pas prélevé de retenue de garantie sur les versements faits au titulaire du marché.

Article 6 Obligations générales du titulaire

6.1. Changements affectant le titulaire

Le titulaire s'engage à informer le CHRU de Tours de tout changement survenant au cours du marché affectant :

- la personne ayant qualité pour le représenter
- la forme de l'entreprise
- la raison sociale de l'entreprise ou sa dénomination
- son adresse ou son siège social
- la cession d'une ou de différentes activités
- l'acquisition d'une nouvelle activité
- son adresse bancaire...

et lui fait parvenir, le cas échéant, un extrait K Bis du registre du Commerce, une photocopie de l'extrait du Journal des Annonces Légales et Juridiques et un RIB ou un RIP.

Ces changements doivent être signalés impérativement avant toute nouvelle facturation.

Le paiement des factures sera suspendu tant que le CHRU de Tours ne sera pas en possession des documents nécessaires ou jusqu'à la notification d'un éventuel avenant.

6.2. Protection de la main-d'œuvre

Le titulaire se doit de respecter les obligations résultant des lois et règlements relatifs à la protection de la main-d'œuvre et aux conditions de travail dans l'entreprise.

Il est responsable du respect de celles-ci par ses sous-traitants éventuels.

6.3. Assurance

Le titulaire déclare avoir souscrit un contrat d'assurance garantissant les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile et / ou professionnelle qu'il peut encourir en cas de dommages occasionnés par l'exécution du marché. Le titulaire s'engage à s'assurer contre le risque de tout dommage de quelque nature que ce soit, pouvant intervenir sur les lieux d'exécution des prestations ou en connexion avec lesdites prestations, et imputables directement ou indirectement à l'un de ses employés et / ou à leurs prestations.

Le titulaire s'engage à communiquer une attestation de ladite assurance dès que le CHRU de Tours en fait la demande, pendant toute la durée d'exécution du présent marché.

6.4. Discretion et confidentialité

Le titulaire est tenu au secret professionnel sur toutes les informations (techniques, financières ou organisationnelles) et documents auxquels il aurait accès dans le cadre d'exécution du présent marché.

Le titulaire s'engage à faire respecter ces dispositions par son personnel, préposé et éventuel sous-traitant.

En cas de violation de cette obligation et indépendamment des sanctions pénales éventuellement encourues, le marché pourra être résilié aux torts du titulaire sans aucune possibilité de dédommagement.

Le CHRU de Tours s'engage à maintenir confidentielles les informations, signalées comme telles, reçues du titulaire.

Article 7 Contenu et caractère des prix

7.1. Forme des prix

Matériel, consommables et accessoires

Le marché est passé à prix unitaires. Les prix unitaires de l'offre sont appliqués aux quantités réellement livrées ou exécutées.

Maintenance tout risque

Le marché est passé à prix forfaitaire.

7.2. Contenu des prix

Les prix sont réputés comprendre l'ensemble des charges fiscales, parafiscales ou autres frappant la prestation ainsi que tous les frais afférents au conditionnement, emballage, au transport jusqu'au lieu de livraison.

Il n'y a pas de frais afférents à des minima de commande que ce soit en quantité ou en valeur.

7.3. Détermination des prix

Matériel, consommables et accessoires

Les prix sont fermes sur toute la durée du marché.

Forfait de maintenance tout risque

Les prix sont **fermes jusqu'au 31 décembre de l'année suivant la période de garantie**. Les prix sont **ensuite révisables** au 1^{er} janvier de chaque année jusqu'à la fin du marché.

Date d'établissement des prix initiaux :

Les prix sont réputés établis aux conditions économiques du mois d'avril 2008. Ce mois est appelé « mois zéro ».

Périodicité et modalités de la révision :

Sur la durée du marché, les prix sont **révisables** au 1^{er} janvier de chaque année jusqu'à la fin du marché à partir du 31 décembre de l'année suivant la période de garantie.

La demande de révision est adressée à la Direction des Achats, de l'Équipement et de la Logistique (DAEL) par lettre recommandée avec accusé de réception au plus tard le 15 novembre à l'adresse suivante :

CHRU de Tours
Direction des Achats et de l'Équipement
Mme Bertrand- Bureau E234
37044 Tours Cedex 9

Au-delà du 15/11, aucune demande de révision ne sera acceptée.

Les prix seront révisés en appliquant la formule suivante :

$$\frac{P_1}{P_0} = \left[0,15 + 0,50 \times \frac{ICHTTS_1}{ICHTTS_0} + 0,35 \times \frac{EBIQ_1}{EBIQ_0} \right]$$

où :

P_1 = prix révisé

P_0 = prix de base figurant au contrat

ICHTTS : indice trimestriel des salaires horaires de base des ouvriers des industries mécaniques et électriques privés, publié sur le site <http://www.indices.insee.fr> (identifiant 064676263)

EBIQ : indice des prix à la production de l'ensemble énergie, biens intermédiaires, biens équipement, publié sur le site <http://www.indices.insee.fr> (code PVIS0003000604M)

$ICHTTS_0$: valeur de l'indice au 30/04/2008 (dernière valeur définitive connue au mois zéro)

$EBIQ_0$: valeur de l'indice de EBIQ en 30/04/2008 (dernière valeur définitive connue au mois zéro)

$ICHTTS_1$: dernière valeur définitive connue de l'indice ICHTTS au moment de la révision

$EBIQ_1$: dernière valeur définitive connue de l'indice EBIQ au moment de la révision

L'augmentation des prix ne pourra en aucun cas excéder 2,5 % par an.

Dans les 30 jours calendaires qui suivent la réception de la demande de révision, la Direction des Achats, de l'Équipement et de la Logistique informe le titulaire du taux de la révision.

Article 8 Modalités de règlement des comptes

8.1. Factures

Les factures devront être adressées à l'adresse postale suivante :

CHRU de Tours
Direction des Achats, de l'Équipement et de la Logistique
37 044 Tours Cedex 9

Pour les interventions de maintenance, elles doivent impérativement être accompagnées d'un rapport d'intervention.

Particularité du présent dossier pour les consommables

Pour les coûts relatifs au dosage (résultat patient rendu) : La facture sera établie sur le coût de fonctionnement (fourniture des consommables, réactifs, calibrants, contrôles etc...).

Le 1^{er} jour ouvrable de chaque mois, le cadre du laboratoire transmettra au titulaire le relevé du nombre de tests réalisés. Ces éléments serviront au titulaire à établir la facture avec un coût TTC remis au dosage (résultat patient rendu) tel qu'il l'aura indiqué dans son offre financière (cf Article 12).

8.1.1 Équipements, accessoires et consommables

Les factures afférentes au paiement sont établies en un original et un double portant au minimum, les mentions suivantes :

- nom et adresse du titulaire
- numéro de son compte bancaire tel qu'il est précisé sur l'acte d'engagement
- date de la facture

- référence du marché
- numéro de la commande
- désignation de la fourniture livrée
- montant net HT de la fourniture livrée
- taux et montant de la TVA
- le montant net TTC de la fourniture livrée
- les montants nets totaux HT et TTC de la facture

Il est établi une facture par bon de commande.

8.1.2 Maintenance tout risque

Les factures afférentes au paiement sont établies en un original et un double portant au minimum, les mentions suivantes :

- nom et adresse du titulaire
- numéro de son compte bancaire tel qu'il est précisé sur l'acte d'engagement
- date de la facture
- référence du marché
- désignation de la période facturée et de la prestation exécutée
- montant forfaitaire unitaire net HT
- taux et montant de la TVA
- le montant net TTC
- les montants nets totaux HT et TTC de la facture.

La facturation est annuelle. Elle est établie après la 1^{ère} intervention, qu'elle soit préventive ou corrective.

Si le marché débute en cours de trimestre civil, la facture de maintenance tout risque concerne la période courant de la date garantie à la fin de l'année en cours. La formule de calcul du prorata doit être jointe à la facture.

La facturation est annuelle pour les factures suivantes.

8.1.3 Maintenance préventive

Elle ne donne pas lieu à facturation complémentaire, elle est incluse dans le forfait de maintenance tout risque.

8.1.4 Maintenance corrective facturée à l'intervention

Sans objet.

8.1.5 Pièces détachées

Les pièces détachées ne donnent pas lieu à facturation complémentaire car elles sont incluses dans le forfait de maintenance tout risque.

8.2. Délai de paiement

Le paiement s'effectuera par virement dans un délai maximum de 50 jours à compter de la date de réception de la facture ou de la date d'admission ou de la date de réception du rapport d'intervention pour la maintenance, si celle-ci sont postérieures à la date de réception de la facture.

Le défaut de paiement dans le délai prévu ci-dessus donne droit au versement d'intérêts moratoires. Le taux des intérêts moratoires est celui de l'intérêt légal en vigueur à la date à laquelle les intérêts moratoires ont commencé à courir, augmenté de deux points.

Le délai de paiement peut être suspendu par l'ordonnateur ou le comptable public quand les justificatifs produits sont insuffisants ou en cas de différend sur les sommes dues au titulaire.

Chapitre III – Exécution

Article 9 Qualité des fournitures et prestations de service

9.1. Qualité des fournitures et prestations de service

Les fournitures et prestations de services doivent être conformes aux spécifications techniques décrites dans le présent Cahier des Clauses Particulières.

9.2. Évolution technologique ou réglementaire

En cas d'évolution technologique de ses produits durant la période d'exécution du marché, le titulaire pourra proposer de substituer dans la même gamme, une nouvelle référence à l'ancienne du marché, au prix du marché.

En cas d'arrêt de fabrication de ses produits durant la période d'exécution du marché et de commercialisation de produits de remplacement, même de technologie plus avancée, le titulaire accepte de fournir ces nouveaux produits au prix du marché.

Le cas échéant, en cas de modification de la réglementation en cours d'exécution du marché, le titulaire pourra proposer une modification des fournitures ou prestations de son offre initiale, sans supplément de prix.

Article 10 Délais d'exécution

Le délai d'exécution du marché court à compter de la date de début du marché indiqué à l'article 1.5 du présent Cahier des Clauses Particulières, jusqu'à l'admission de la dernière livraison ou la remise en marche du dernier équipement maintenu, même si celle-ci est opérée au-delà du terme du marché.

Fourniture d'équipements, pièces détachées, consommables et accessoires

Le délai d'exécution de chaque bon de commande court de la date d'envoi du bon de commande jusqu'à l'admission de la dernière livraison correspondante, même si celle-ci est opérée au-delà du terme du marché.

Maintenance sur site

Le délai d'exécution de chaque demande d'intervention court de la date de réception de la demande par le titulaire jusqu'à la date de remise en ordre de marche de l'équipement, même si celle-ci est postérieure à l'échéance du marché.

Article 11 Responsabilité

Le titulaire demeure responsable des dommages commis par son personnel lors de ses interventions dans les locaux du CHRU de Tours.

Le titulaire demeure responsable des avaries survenant au cours des opérations de conditionnement, d'emballage, de chargement et d'arrimage qui pourraient être commises par le personnel de livraison.

Le titulaire est responsable du transport de ses produits et il en assure les risques afférents jusqu'au lieu de destination.

Article 12 Commandes

Les bons de commande seront signés par un représentant du CHRU de Tours et émaneront de la Direction des Achats, de l'Équipement et de la Logistique, de la Pharmacie – Logipôle Trousseau, ou de la Direction des Services Techniques.

Ils concernent le matériel, les accessoires et consommables, les pièces détachées commandées hors des interventions de maintenance et les matériels d'échange standard le cas échéant.

Les bons de commande font apparaître les informations suivantes :

- la quantité à livrer
- la date de livraison
- les lieux de livraison
- le montant du bon de commande
- la référence du marché
- le numéro de la commande
- la désignation de la fourniture ou de la prestation
- le prix net unitaire HT

Particularité du présent dossier pour les consommables

Le 1^{er} jour ouvrable de chaque mois, la DAEL fournira au cadre du laboratoire un numéro de commande (LABOR.....) pour les commandes nécessaires à l'activité du mois.

Les livraisons relatives à ces commandes ne seront pas facturées étant donné que c'est le résultat patient rendu qui fait l'objet de la facturation. (cf. article 8).

Article 13 Livraison des fournitures

Les livraisons sont obligatoirement accompagnées d'un bordereau de livraison comportant les quantités et la désignation des produits livrés.

Livraison dans le service

Ce lieu de livraison concerne le matériel objet du présent marché.

Avant toute livraison, le titulaire du marché sollicite l'accord de l'ingénieur biomédical.

Le titulaire devra tenir compte de l'accessibilité des locaux avant la livraison et en informer son transporteur :

- Monte-charge,
- Dimensions des passages, largeurs des portes ...
- Accès particuliers, etc....

Le choix du circuit de livraison se fera en fonction des contraintes dimensionnelles et de poids des colisages.

Le déchargement de la marchandise est fait par le transporteur ou le fournisseur dans le service destinataire indiqué sur le bon de commande, sauf demande contraire du représentant du CHRU de Tours.

Livraison aux magasins du Logipôle

Ce lieu de livraison concerne les consommables, les accessoires et les pièces détachées fournies hors intervention de maintenance dans le cadre du présent marché.

Le titulaire respectera le conditionnement des produits indiqué dans son offre. Tout changement doit se faire en concertation avec le représentant du CHRU de Tours responsable administratif du dossier.

Les livraisons doivent être effectuées impérativement le jour indiqué et aux heures indiquées sur le bon de commande.

Les produits seront livrés à l'adresse suivante :

CHRU de Tours
Site de Trouseau
Logipôle
Avenue de la République
37170 Chambray-lès-Tours

Si des palettes sont utilisées, ces palettes seront de préférence en matériaux imputrescibles, type plastique.

Si les palettes utilisées sont en bois, elles doivent être obligatoirement « Européennes » :

- de dimensions 80 cm x 120 cm
- estampillées « EUR » ou SNCF ».

Le CHRU de Tours s'engage à échanger, au moment de la livraison, autant de palettes « Européennes » qu'il lui en aura été livré en bon état. Le nombre de palettes échangé sera consigné sur le document de transport du transporteur. Aucune palette « Européenne » endommagée ne sera échangée.

La hauteur maximale ne devra pas excéder 140 cm.

Le poids ne pourra excéder 1000 kg.

En cas de livraison dont le conditionnement n'est pas conforme, le CHRU de Tours se réserve le droit soit de refuser cette livraison soit de refacturer intégralement au titulaire les coûts de manutention engendrés par la re-palettisation effectuée par les agents du CHRU.

Le déchargement de la marchandise est fait par le transporteur, jusqu'au lieu de livraison désigné sur le bon de commande ou la télécopie.

Lorsque le titulaire ne peut honorer une commande dans sa totalité, il doit en informer le représentant du CHRU de Tours dont les coordonnées figurent sur le bon de commande, qui prendra toutes dispositions nécessaires à l'intérêt du CHRU de Tours en différant la livraison ou en annulant la commande.

En aucun cas la substitution des produits ne sera acceptée sans accord préalable du représentant du CHRU de Tours.

Article 14 Exécution des prestations de services

14.1. Équipements concernés par la maintenance

L'équipement concerné par la maintenance est l'équipement acheté dans le cadre du présent marché.

14.2. Dispositions générales pour la maintenance

Quelle que soit la nature de la maintenance, le titulaire doit :

- Vérifier si les équipements sont correctement utilisés.
- Aviser le responsable du service en cas de constat de mauvaise utilisation du matériel ou de mauvaise manipulation et le consigner par écrit sur le rapport d'intervention.

- S'assurer que ses techniciens intervenant dans les locaux du CHRU de Tours portent des tenues de protection adaptées à l'environnement, destinées à limiter l'influence de leur présence, et respectent les habitudes de travail dans le service.
- Répondre à toute demande d'ordre technique ou pratique formulée par le personnel intéressé au fonctionnement de l'appareil et procéder, le cas échéant, à des démonstrations.
- Établir un rapport d'intervention précisant toutes les actions menées et les contrôles effectués.

Les interventions ont lieu aux heures et jours indiqués dans l'annexe correspondante du CCP. Le titulaire prend à sa charge l'enlèvement des pièces défectueuses.

Les composants soumis au marquage CE sont remplacés par des composants identiques ou compatibles. Toutes les pièces détachées doivent être neuves, en quantité suffisante et, dans la mesure du possible, certifiées d'origine.

14.3. Transmission des documents

Tous les documents afférents à la maintenance tels que calendrier des visites de maintenance préventive, rapports d'intervention ou devis seront à transmettre systématiquement par fax (ou par mail) à M. Berge, Ingénieur biomédical et à Mme Bertrand, Adjoint des cadres à la DAEL chargée du suivi de l'exécution et du paiement des factures. *(avec copie à chaque référent dont les coordonnées figurent à l'article 23 du CCP)*

14.4. Exécution des prestations visées au présent marché

Le niveau de maintenance souhaité pour ce marché est le suivant : Maintenance tout risques.

Les dispositions relatives aux types de maintenance souhaités dans le cadre du présent marché figurent ci-après.

14.4.1 Maintenance préventive

Le forfait inclut la main-d'œuvre, les frais de déplacement et les pièces détachées changées dans le cadre des interventions de maintenance préventive.

La maintenance préventive devra obligatoirement être réalisée après 17 heures en semaine.

Le titulaire réalise le nombre de visites de maintenance préventive qu'il a indiqué dans son offre. Toutefois, le CHRU de Tours exige au minimum une visite préventive annuelle.

Au début de chaque année civile, le titulaire transmettra par mail le calendrier des visites conformément à l'article 14.3. du présent CCP selon le nombre annuel préconisé dans son offre. Ce calendrier sera établi conjointement entre le titulaire et le service demandeur.

Si l'une des deux parties désire déplacer une visite, elle en informe l'autre au moins 24 heures avant la date prévue.

Le marché débutant en cours d'année, le calendrier de la première année sera établi proportionnellement au nombre de mois restant sur l'année en cours.

Si l'intervention de maintenance préventive nécessite une immobilisation supérieure à 8 heures ouvrées, le titulaire doit envisager la fourniture d'un matériel de prêt afin de ne pas pénaliser le fonctionnement du service concerné.

Le matériel de prêt doit, au minimum, être doté des mêmes fonctionnalités que l'appareil qu'il remplace.

S'il s'agit d'un matériel différent, le titulaire assure aux utilisateurs la formation requise pour son utilisation. Le matériel à maintenir ne peut être retiré du service qu'après cette phase de formation et l'avis favorable des utilisateurs.

S'il s'agit d'un matériel différent du matériel qu'il remplace utilisant des consommables spécifiques, le titulaire livre le matériel de prêt avec les consommables requis pour assurer un fonctionnement

correct du dispositif pendant toute la durée du prêt compte tenu de l'activité communiquée par le service utilisateur.

La reprise du matériel de prêt ne se fera qu'après retour du matériel qu'il remplace. Celui-ci sera accompagné du rapport de contrôle attestant de son bon fonctionnement.

Dans ce cas, une convention de prêt devra être établie. Elle sera à demander à Mme André à la DAEL au moins 10 jours avant la date prévue de maintenance préventive.

14.4.2 Maintenance corrective dans le cadre d'une maintenance tout risque

Maintenance corrective incluse dans le forfait

Toutes les interventions de maintenance corrective sont incluses dans le forfait, à l'exception des interventions hors forfait telles que définies à l'article 2 du présent CCP.

Les interventions de maintenance corrective incluses dans le forfait sont déclenchées d'un commun accord entre le service demandeur et le service après-vente du titulaire après un essai infructueux de remise en marche sur des indications téléphoniques du service après-vente du titulaire.

Les pièces détachées sont incluses dans le forfait de maintenance tout risque.

14.4.3 Maintenance corrective sur demande, avec réparation en atelier du titulaire

Sans objet.

14.4.4 Maintenance partagée

Sans objet.

14.4.5 Echange standard

Sans objet.

14.4.6 Prêt de matériel

Cf Article 14.4.1.

14.5. Formation

La formation concerne le service utilisateur, et éventuellement les services techniques.

Ses modalités sont décrites ci-dessous.

Elle ne donne pas lieu à facturation complémentaire à l'offre de base, et comprend la prise en charge complète de tous les frais liés à la formation des personnels utilisateurs ou techniques (transports, hébergements, repas, frais pédagogiques).

Lors de cette formation devront être fournies :

- la documentation technique complémentaire.
- les codes d'accès informatique au logiciel de maintenance, le cas échéant.
- la liste des principales pièces détachées à maintenir en stock par l'hôpital si nécessaire.

Le candidat s'engage également à former à nouveau, à sa charge, les utilisateurs et techniciens en cas d'évolution matérielle ou logicielle des appareils fournis.

Pour les utilisateurs, la formation sera réalisée dans le service de pharmacie, en 2 sessions distinctes sur la durée nécessaire que le candidat aura indiquée dans l'annexe du CCP correspondante.

Pour le biomédical, la formation concernera 2 techniciens et sera réalisée sur place à raison ½ journée au maximum pour les 2 techniciens en même temps.

Objectif : connaissance de l'équipement permettant un gain de temps pour la compréhension

d'éventuelles pannes.

Chapitre IV – Constatation de l'exécution

Article 15 Opérations de vérification

15.1. Réception provisoire des équipements

Le service biomédical vérifie :

- les marquages et en particulier le marquage CE
- l'identité du matériel et le numéro de série
- la qualité de l'installation du matériel par le fournisseur
- la documentation technique (plan, raccordement, ...)
- la compatibilité électromagnétique entre les différents équipements.

15.2. Mise en service des équipements

La mise en service de l'équipement est obligatoirement effectuée par le titulaire, à la date convenue au préalable avec l'ingénieur biomédical.

A la suite de la mise en service, le titulaire fait signer par la personne compétente une attestation de mise en service établie par sa société. Ce document est ensuite transmis ou déposé à Mme André, à la Direction des Achats, de l'Équipement et de la Logistique.

Cette attestation n'est signée qu'aux conditions suivantes :

- la livraison correspond à la commande
- les équipements sont fonctionnels
- l'ensemble des accessoires est livré

Le numéro du bon de commande, et les numéros de série des matériels figurent obligatoirement sur l'attestation de mise en service.

La réception définitive sera prononcée au vu de cette attestation.

15.3. Admission (réception définitive) des équipements

Après réception de l'attestation de mise en service, l'admission est prononcée par le Directeur des Achats, de l'Équipement et de la Logistique, sur avis de l'ingénieur biomédical. Elle fait l'objet d'un procès verbal.

Elle n'est prononcée que lorsque :

- la livraison correspond à la commande ;
- l'équipement est fonctionnel ;
- l'ensemble des accessoires est livré ;
- le manuel d'utilisation en français est livré ;
- la documentation technique de maintenance est livrée ;
- la nomenclature des numéros de type et de série des équipements est fournie ;
- la formation des utilisateurs est réalisée ou programmée ;
- les plans d'installation conformes aux réalisations sont fournis le cas échéant ;
- les plans de recollement complets (liaisons, câblage,...) sont fournis le cas échéant ;
- les protocoles de contrôle de qualité spécifiques aux équipements sont fournis.
- La qualification est réalisée

L'admission déclenche la mise sous garantie de l'équipement et marque le début du délai de paiement.

15.4. Vérifications quantitatives pour les consommables, accessoires

Cette vérification consiste à comparer la quantité livrée à la quantité commandée ; celle-ci a lieu au moment de la livraison.

Si la quantité fournie n'est pas conforme au bon de commande, le représentant du CHRU de Tours met le titulaire en demeure d'ajuster la livraison en plus ou en moins dans les plus brefs délais.

Si la quantité fournie est inférieure à la quantité commandée, le titulaire s'engage à compléter cette quantité dans un délai n'excédant pas 48 heures.

Si la quantité fournie est supérieure à la quantité commandée, le titulaire s'engage à reprendre immédiatement cet excédent sans contrepartie.

15.5. Vérifications qualitatives pour les consommables, accessoires

Le CHRU de Tours dispose d'un délai de 10 jours à compter de la date de livraison pour procéder à la vérification qualitative.

Les produits livrés doivent correspondre au bon de commande. En cas d'inadéquation, la livraison de produits conformes est demandée.

Lorsque les vérifications qualitatives sont opérées sans observation de la part du CHRU de Tours dans le délai de 10 jours, les articles sont considérés comme admis.

Cependant, les articles se révélant défectueux à la mise en service ou en cours d'utilisation feront l'objet d'une demande d'échange.

15.6. Constatation de l'exécution des prestations de maintenance

Toute intervention donne lieu à l'établissement par le titulaire d'un rapport d'intervention qui atteste que les opérations prévues dans le présent marché ont été effectuées, et signale les interventions effectuées sur l'initiative de son personnel.

Il comporte des observations telles que : anomalies constatées, usure de certains organes, risques de détérioration, état du matériel après intervention.

Le rapport doit être signé contradictoirement par le représentant présent du CHRU de Tours et par le technicien du titulaire du marché et être transmis au CHRU de Tours conformément à l'article 14.3. du présent CCP.

Visite de maintenance préventive :

Le rapport d'intervention doit être établi par le technicien du titulaire et indiquer, en langue française :

- le nom du technicien ayant effectué la réparation
- la date, l'heure et la durée de l'intervention
- la marque, le type et le nom usuel de l'appareil
- le n° de série et le n° d'inventaire interne au CHRU de l'ensemble des matériels objet de la visite
- l'objet de l'intervention
- les actions menées
- les contrôles effectués
- le niveau d'usure des pièces (le cas échéant)
- si une maintenance corrective est nécessaire compte tenu du niveau d'usure des pièces, et dans quel délai

Maintenance corrective :

Le rapport d'intervention doit être établi par le technicien du titulaire et indiquer, en langue française :

- le nom du technicien ayant effectué la réparation
- la date, l'heure et la durée de l'intervention
- la marque, le type et le nom usuel de l'appareil
- le n° de série et le n° d'inventaire interne au CHRU de l'équipement objet de la réparation

- l'objet de l'intervention
- les actions menées
- les contrôles effectués
- la référence et la désignation des pièces changées
- pour les interventions en atelier du titulaire ou hors forfait, le numéro de l'ordre de service ou du bon de commande

Il sera joint au rapport d'intervention, les documents attestant que les vérifications prévues à l'article 14.4 du CCP ont été réalisées.

Article 16 Admission et transfert de propriété

Dans tous les cas, la décision d'admission des produits est prise sous réserve de vices cachés. Le transfert de propriété du titulaire vers le CHRU de Tours est réalisé par l'admission.

Article 17 Garantie

La durée de garantie du matériel est indiquée par le titulaire dans l'annexe du CCP correspondante. A défaut d'indications, celle-ci est égale à 12 mois.

La durée de garantie des interventions de maintenance et des pièces remplacées est indiquée par le titulaire dans l'annexe correspondante du CCP. A défaut d'indications, celle-ci est égale à 3 mois.

Chapitre V – Différends et litiges

Article 18 Pénalités de retard

18.1. Définition du délai contractuel

Délai de livraison

Les délais de livraison sont ceux indiqués par le titulaire dans son offre. A défaut d'indication dans l'offre, ils sont égaux à 30 jours pour les commandes ordinaires et à 5 jours pour les commandes d'accessoires, pièces détachées et consommables signalées comme urgentes.

Le délai de livraison part de la date de réception du bon de commande par le titulaire.

Délais de remise en ordre de marche

Le délai de remise en ordre de marche doit être aussi réduit que possible, afin de minimiser la gêne occasionnée dans le fonctionnement de l'établissement.

Les délais contractuels sont définis dans l'annexe correspondante du CCP.

Réparation en atelier du titulaire

Sans objet.

Réparation sur site

Le délai d'intervention débute à la date et l'heure de réception de l'appel (ou télécopie d'ordre de service) pour s'achever à la date et l'heure d'arrivée du technicien sur place.

La durée d'intervention débute à la date et l'heure d'arrivée du technicien sur place pour s'achever à la date et l'heure de remise en service du matériel.

Le délai de remise en ordre de marche est égal à la somme du délai d'intervention et de la durée d'intervention.

18.2. Exigibilité des pénalités de retard

Les pénalités dues par le titulaire, sont décomptées, calculées et exigibles si, à l'expiration du délai contractuel défini ci-dessus, les prestations du titulaire ne sont pas entièrement réalisées ou souffrent d'un manquement aux stipulations ou exigences du marché, quelle qu'en soit l'origine ou la nature.

Sauf cas de force majeure ou cause exonératoire admise par le CHRU de Tours ou en cas de manquement du CHRU de Tours à ses propres obligations contractuelles, les pénalités sont exigibles à compter du premier jour de retard, sans mise en demeure.

18.3. Calcul des pénalités de retard

Livraison du matériel

Si la date de livraison ne peut pas être respectée, le fournisseur doit en informer la Direction ayant effectuée la commande pour fixer une nouvelle date de livraison. Cette dernière, pour être validée par le CHRU de Tours, doit être confirmée par télécopie par le titulaire.

En cas de non livraison à la date indiquée lors de la commande ou à celle reconduite avec l'accord du CHRU de Tours, il peut être appliqué au titulaire une pénalité de 500 € par jour de retard. La date de référence sera la date de livraison initialement prévue ou celle reconduite.

Les livraisons partielles ne mettront pas fin au calcul des pénalités mais les réduiront simplement à proportion de la quantité livrée.

Maintenance tout risque

En cas de non-exécution du nombre prévu de visites de maintenance préventive, une pénalité équivalant à 5% du montant forfaitaire annuel peut être appliquée, sans mise en demeure préalable, par nombre de visites non réalisée.

Article 19 Résiliation du marché

19.1. Motifs de résiliation

Le CHRU de Tours peut mettre fin à l'exécution du marché à tout moment, dans les conditions prévues aux articles 24 à 31 du CCAG-FCS.

La résiliation sera prononcée aux torts du titulaire :

- dans les conditions prévues à l'article 28 du CCAG-FCS, à l'exception du j) de l'article 28.1 ;
- en cas de refus de produire les pièces prévues aux articles R 324-4 ou R 324-7 ;
- en cas d'inexactitude des renseignements mentionnés à l'article 44 et à l'article 46 du code des marchés publics.

19.2. Indemnité de résiliation

La résiliation prononcée aux torts du titulaire dans les cas indiqués à l'article précédent, ainsi que la résiliation prononcée en application des cas indiqués aux articles 25 à 27 du CCAG-FCS, n'ouvrent pas le droit à indemnité.

Dans les autres cas, le titulaire du marché doit présenter une demande écrite, dûment justifiée, dans un délai d'un mois à compter de la notification de la décision de résiliation.

Le préjudice subi est évalué en fonction du manque à gagner lié à la non exécution de la quantité ou du montant sur lequel le CHRU de Tours s'est engagé.

Aucune indemnité n'est due lorsque la résiliation est suivie par l'attribution, par le CHRU de Tours, d'un nouveau marché ayant le même objet au titulaire.

Article 20 Exécution par défaut

En cas de résiliation aux torts du titulaire, ou dans l'hypothèse où le titulaire serait dans l'impossibilité d'exécuter tout ou partie de la prestation dans les délais et conditions prévus au marché ou sur le bon de commande, le CHRU de Tours se réserve le droit de se tourner vers un autre fournisseur, tout en faisant supporter l'éventuel surcoût par le titulaire défaillant.

Article 21 Tribunal compétent

Les difficultés auxquelles peut donner lieu l'exécution du présent marché sont soumises à la compétence du Tribunal Administratif d'Orléans.

Chapitre VI – Dérogations au CCAG

Les articles suivants dérogent au Cahier des Clauses Administratives Générales applicables aux marchés de Fournitures Courantes et Services :

Articles du présent CCP	Articles du CCAG-FCS auxquels il est dérogé	Objet
Article 3.2.	Article 3	Pièces à délivrer au titulaire
Article 8.2.	Article 8	Remplacement du délai de mandatement par le délai global de paiement
Article 10	Article 10	Début du délai d'exécution différent de la date de notification pour les prestations de maintenance
Article 18.3.	Article 11	Calcul des pénalités pour retard
Article 11	Article 14	Responsabilités mises en jeu lors du transport
Article 18.1.	Article 24	Décompte des délais
Article 19.1.	Article 28	Motifs de résiliation aux torts du titulaire
Article 19.2.	Article 31	Indemnité de résiliation

Chapitre VII – Clauses Techniques

Article 22 Descriptif technique

Automate permettant le contrôle extemporané de préparations de cytotoxiques, consommables, maintenance et qualification de l'automate associés

➤ **Service destinataire** : Pharmacie de l'hôpital Bretonneau.

➤ Définition de l'équipement :

- *Généralités*

L'automate devra permettre le dosage extemporané de tous les anticancéreux existant sur le marché ou au minimum la totalité des préparations des chimiothérapies anticancéreuses réalisée par les UBCO (y compris les anticorps monoclonaux). (voir liste en annexe). De plus, l'automate devra être capable d'identifier les solvants utilisés lors de la dilution des principes actifs.

L'analyseur devra pouvoir analyser chaque anticancéreux sur toute la gamme thérapeutique en terme de concentration.

L'analyse doit pouvoir s'effectuer sans ajout de solvant dans les échantillons.

Le logiciel intégré à l'automate devra permettre l'ajout de nouveaux dosages de produits arrivant sur le marché.

Le temps d'analyse des échantillons ne devra pas excéder deux minutes. L'analyse doit pouvoir se faire en continue sans période réfractaire.

La conception de l'automate devra permettre d'éviter les contaminations croisées entre plusieurs prélèvements pour une meilleure spécificité du dosage.

Le volume nécessaire au dosage ne doit pas excéder un volume de 1,5 ml.

L'automate doit garantir la protection du personnel assurant la manipulation des produits ainsi que la protection de l'environnement extérieur immédiat.

Par rapport aux Bonnes Pratiques de Préparations Hospitalières (Document AFSSAPS), les produits manipulés sont classés :

- Risque faible ou risque modéré (produits toxiques)
- Risque 1 ou 2 (produits stériles)

Le fournisseur devra décrire les alarmes présentes sur son matériel, ainsi que les modes d'alertes des utilisateurs.

Le candidat joindra impérativement dans sa réponse en 3 exemplaires :

- le descriptif de fonctionnement de l'automate
- le descriptif de l'installation

2- Contraintes organisationnelles

L'automate doit être en mesure d'absorber une activité de 25 000 à 30 000 dosages par an en journée (8H-18H).

- L'automate devra être capable d'analyser une production moyenne journalière de 75 à 100 préparations par jour avec des pics de production de 150 à 200 par jour ;
- Volume annuel de préparations de 20 à 25 000 préparations dont 60 % en hôpital de jour ;
- Délai de réponse maximal toléré de 15 minutes (Fin de la fabrication – Libération) ;

- *Description du processus*

L'analyse des échantillons doit pouvoir se réaliser sans contamination de l'environnement.

L'automate proposé devra permettre de travailler de façon autonome après chargement des échantillons.

Les différentes étapes sont :

- Chargement des échantillons à analyser
- Prélèvement et injection par l'automate au niveau de l'analyseur
- Identification qualitative et quantitative du produit ainsi que du solvant utilisé
- Sortie des échantillons
- Obtention d'un bulletin d'analyse nominatif pour chaque échantillon.

- *Détail des équipements*

Un système d'enregistrement numérique permet de mémoriser :

- . Les dosages effectués
- . Les différents spectres de référence de chaque molécule permettant l'identification des produits dosés
- . Les calibrations et spectres de références de nouvelles molécules.
- . Etc. ...

Le candidat devra fournir des douchettes code barres pour une utilisation ultérieure.

Le candidat indiquera comment archiver ces données mémorisées.

Il fournira tous les équipements informatiques nécessaires (ordinateur, imprimante et écran plat), ainsi qu'un disque dur externe sur port USB de capacité 250 Go.

Système de sortie des échantillons

Ce système doit permettre d'extraire les échantillons en garantissant une protection des manipulateurs.

Système de sortie des déchets

Une évacuation sécurisée des déchets doit être prévue.

Cette élimination des déchets doit se faire par un système d'enceintes étanches facilement accessibles à la fermeture avec un dispositif permettant un maintien d'étanchéité.

La prestation de qualification devra inclure

- Calibration de l'automate pour chaque produit existant sur le marché.
- Fonctionnement effectif des systèmes d'alertes en cas de problème.
- Quantification du temps d'analyse (inférieur à deux minutes).
- Preuve de l'impossibilité d'une contamination croisée (qualification du système de rinçage entre chaque échantillon).

Le candidat devra impérativement fournir les modes opératoires de qualification de l'automate, ainsi qu'un exemplaire de rapport de qualification.

Le candidat devra indiquer le coût de la qualification pour l'automate s'il n'est pas inclus dans l'offre de base.

Options obligatoires :

Option 1 (obligatoire) : Maintenance tout risque

Option 2 (obligatoire) : Réactifs et consommables nécessaires au fonctionnement de l'automate pour l'activité décrite. Le candidat listera et chiffrera les consommables et produits nécessaires au fonctionnement de l'automate selon une activité moyenne de **26 000 préparations par an** (septum, cuve à analyse... ..) en annexe du CCP (résultat patient rendu)

Option 3 (obligatoire) : liste et coûts de tous les accessoires

Article 23 Conformité aux textes

L'ensemble des matériels devra être conforme aux textes et normes en vigueur au moment de la mise en service.

Le matériel est tenu de respecter le marquage CE relatif aux directives européennes suivantes :

Directive Européenne 73/23/CEE pour les équipements basse tension

Directives Européennes 89/336/CEE, 92/31/CEE et 93/68/CEE concernant la compatibilité électromagnétique.

Le fournisseur est tenu de répondre aux exigences réglementaires de mise sur le marché conformément à la loi n° 94-43 du 10/01/1994 section IV : Dispositifs médicaux et du décret n° 95-292 du 16/03/1995 article L 5211-3 du Code la Santé Publique (ordonnance n°2000-548 du 15/6/00).

Les certificats d'attestation devront obligatoirement être joints à la proposition du candidat précisant **la classe du dispositif médical** ainsi que les annexes ayant servi de référence.

Article 24 Constitution du dossier technique

Le candidat se reportera impérativement à l'Article IV.5.2 du Règlement de la Consultation.

Article 25 Référents

Pour toute information complémentaire, le candidat peut s'adresser aux personnes suivantes :

- Direction des Achats, de l'Equipement et de la logistique :
Madame André ; Tél. : 02-47-47-86-36 ; a.andre@chu-tours.fr
- Direction des Services Techniques, secteur Biomédical :
Monsieur Berge ; Tél. : 02-47-47-80-41 ; f.berge@chu-tours.fr
 - Pharmacie de l'hôpital Bretonneau :
Madame Crenn-Roncier : 02-47-47-98-76
Monsieur Tournamille : 02-47-47-98-72

Article 26 Validation

Ce cahier des charges est à retourner parafé et complété ci-dessous dans la 2^{ème} enveloppe de votre réponse

Fait à	
Le	
Vu et accepté	
Signature de la personne ayant pouvoir à engager la société	

Coûts de fonctionnement = Option 2 (obligatoire)

cf article 8.1 et article 12 du CCP

2008/DAEL/IIN/093 du 19/02/2008Fourniture d'un automate permettant le contrôle extemporané de préparations de cytotoxiques, consommables, maintenance et qualification de l'automate associés
Période : de la date de notification au 31/12/2010

	Nom Prénom	Téléphone	Mail
Interlocuteur administratif de la société en charge du dossier			
Ingénieur commercial de la société en charge du dossier			

Rappel : L'automate doit être en mesure d'absorber une activité de 25 000 à 30 000 dosages par an en journée (8H-18H).

- L'automate devra être capable d'analyser une production moyenne journalière de 75 à 100 préparations par jour avec des pics de production de 150 à 200 par jour ;
- Volume annuel de préparations de 20 à 25 000 préparations dont 60 % en hôpital de jour ;
- Délai de réponse maximal toléré de 15 minutes (Fin de la fabrication – Libération) ;

tableau ci-dessous à compléter obligatoirement

Paramètre	Libellé du produit	Conditionnement	Référence du produit	Quantité annuelle prévue	coût HT remisé au dosage (résultat patient rendu)	coût TTC remisé au dosage (résultat patient rendu)	Coût total annuel TTC au dosage (résultat patient rendu) pour l'activité décrite
Compléter obligatoirement ce tableau en tenant compte de l'activité décrite							
insérer des lignes si nécessaire					TOTAL ANNUEL TTC =		

Liste des anticancéreux

2008/DAEL/IN/093 du 19/02/2008 Fourniture d'un automate permettant le contrôle extemporané de préparations de cytotoxiques, consommables, maintenance et qualification de l'automate associés
Période : de la date de notification au 31/12/2010

Liste des anticancéreux existant sur le marché ou au minimum la totalité des préparations des chimiothérapies anticancéreuses réalisée par les UBCO (y compris les anticorps monoclonaux)

L'automate devra **impérativement** être capable de prendre en charge les analyses suivantes :

Paramètre	Nombre de dosages par an (= résultat patient)	Organisation / réalisation des dosages : jour ou série / semaine

Annexe 3 : Mode opératoire 072
« Contrôles pour libération d'une
préparation »

Contrôles pour libération d'une préparation

Objet :

Ce mode opératoire vise à décrire le procédé de contrôle pour libération d'une préparation dans l'unité.

Personnes concernées

- Pharmaciens
- Interne en pharmacie
- Préparateurs en pharmacie
- Etudiants 5^{ème} AHU

Documents associés

- Ordonnance informatique
- Fiche de fabrication

Produits Concernés : Cf Check List "Liste des contrôles en fonction du type de préparation"
MTP 7159 CHL 103 PRD URC

Différents Processus

Un contrôle de la préparation est effectué après chaque reconstitution. La personne habilitée à réaliser le contrôle utilise l'ordonnance informatique comme support ainsi que la fiche de fabrication.

Ainsi 3 types de contrôles sont possibles et vont être définis :

I Contrôle Visuel de la préparation sans contrôle analytique = V

Personnes concernées : pharmaciens, internes, 5^{ème} année HU et préparateurs

I.1 Contrôle visuel de la préparation

Le préparateur lit les indications mentionnées sur l'étiquette pendant que le vérificateur suit sur l'ordonnance informatique et la fiche de fabrication.

Vérifier :

- le code UF et le service prescripteur
- le nom et prénom du patient,
- le nom du médicament et la dose administrée,
- le solvant d'administration et son volume,
- le contenant (poche, seringue),
- la date, heure et jour d'administration,
- le numéro d'ordonnancier,
- la date et l'heure de péremption

I.2 Identification de la poche par le numéro d'ordonnancier

Le numéro d'ordonnancier est reporté sur l'ordonnance par le vérificateur, dans la case correspondant à la poche préparée.

I.3 Contrôle de la date limite d'utilisation de la poche

La durée de stabilité de la poche figure dans la partie « conservation » de la fiche de fabrication. La date de péremption est lue par le préparateur.

Vérifier la date et l'heure de péremption par rapport à celles de la fin de la perfusion. La préparation ne doit pas se périmer avant la fin de la perfusion.

Vérifier la présence d'un opabag ou d'une seringue opaque si la préparation se conserve à l'abri de la lumière.

I.4 Contrôle de la préparation

I .4.1 Contrôle des flacons d'anticancéreux

Vérifier à l'aide de la fiche de fabrication la nature du produit, le dosage, le nombre de flacons utilisés, le numéro de lot de chaque flacon ainsi que le volume prélevé.

Vérifier, pour les lyophilisats, le solvant de reconstitution (la poche portoir utilisée pour la reconstitution est placée au milieu de la rampe de l'isolateur ou identifiée par la pince clamp) et le volume utilisés.

Contrôler les flacons entièrement prélevés : ils doivent être vides.

Contrôler « à l'œil » le flacon partiellement utilisé : la quantité restante doit être cohérente (conservation du reste à préciser si effective).

I .4.2 Contrôle du solvant de dilution

Pour les préparations en poches : Vérifier le solvant de dilution, le volume et le numéro de lot des poches.

Pour les préparations en seringues : Vérifier le solvant de dilution et le volume prélevé.

I .4.3 Contrôle du perfuseur

Vérifier la mise en place du perfuseur lorsqu'elle est demandée et le type de perfuseur ainsi que sa purge.

Pour certains produits, un perfuseur particulier peut être nécessaire : tubulure sans PVC ou perfuseur opaque, connect set (mention figurant dans la partie « commentaire » de la fiche de fabrication).

I.4.4 Contrôle des commentaires

Un « commentaire » peut être ajouté lors de la rédaction de la fiche de fabrication, en prendre connaissance lors du contrôle de la préparation (Ex : "retirer volume et air de la poche", "pas de tubulure"...).

Ce commentaire apparaît à droite de la fiche de fabrication dans la partie « Dilution »

I.4.5 Traçabilité du processus de fabrication

Lorsque le contrôle de la préparation est terminé, le vérificateur inscrit sur la fiche de fabrication, dans les cadres réservés à cet effet, le nom des personnes ayant réalisé la préparation et le contrôle ainsi que l'heure de fabrication. Dans le fichier Excel "Suivi préparations", le vérificateur indique "OK" (menu déroulant) dans la colonne "contrôle visuel" à la ligne correspondant au numéro d'ordonnancier de la préparation contrôlée.

II Contrôle visuel simplifié de la préparation avec contrôle analytique = VS

Personnes concernées : pharmaciens, internes, 5^{ème} année HU et préparateurs

II.1 Contrôle de la préparation visuel

Le préparateur lit les indications mentionnées sur l'étiquette pendant que le vérificateur suit sur l'ordonnance informatique et la fiche de fabrication.

Vérifier les informations dictées :

- le code UF et le service prescripteur
- le nom et prénom du patient,
- le nom du médicament et la dose administrée,
- la date d'administration et l'heure,
- le numéro d'ordonnancier
- le type de tubulure (pour certains produits, un perfuseur particulier peut être nécessaire : tubulure sans PVC ou perfuseur opaque, connect set (mention figurant dans la partie « commentaire » de la fiche de fabrication)).
- la purge de la tubulure

Contrôle supplémentaire pour certaines préparations mentionnées dans la liste Cf. **MTP 7159**
CHL 22 PRD URC : Identification visuelle des flacons

II.2 Identification de la poche par le numéro d'ordonnancier

Le numéro d'ordonnancier est reporté sur l'ordonnance par le vérificateur, dans la case correspondant à la poche préparée.

II.3 Contrôle des autres éléments d'après la fiche de fabrication

Le vérificateur contrôle les éléments suivants :

- le solvant de reconstitution : la poche portoir utilisée pour la reconstitution est placée au milieu ou identifiée par la pince clamp
- la durée de stabilité de la poche qui figure dans la partie « conservation » de la fiche de fabrication (la préparation ne doit pas se périmer avant la fin de la perfusion)
- la présence d'un opabag ou d'une seringue opaque si la préparation se conserve à l'abri de la lumière.
- le respect d'un éventuel commentaire

II.4 Traçabilité du processus de fabrication

Lorsque le contrôle de la préparation est terminé, le vérificateur inscrit sur la fiche de fabrication, dans les cadres réservés à cet effet, le nom de la personne ayant réalisé la préparation et ses initiales à côté, ainsi que l'heure de fabrication. Dans le fichier Excel "Suivi préparations", le vérificateur indique "OK" (menu déroulant) dans la colonne "contrôle visuel" à la ligne correspondant au numéro d'ordonnancier de la préparation contrôlée.

III Contrôle analytique de la préparation = A

Personnes concernées : pharmaciens, internes, 5^{ème} année HU, et préparateurs.

III.1 Prélèvement

L'opérateur, après avoir homogénéisé sa préparation, réalise un prélèvement d'1,2 mL environ à l'aide d'une seringue de 2,5 mL, qu'il transfère dans un flacon réservé aux prélèvements sécurisés avant de le fermer. Les échantillons de chaque chimiothérapie sont mis dans le panier en même temps que la poche de chimiothérapie.

III.2 Prise en charge de la poche

À la sortie du sas, la personne qui prend en charge le panier (OP, externe, préparateur, interne ou pharmacien) collecte l'échantillon à analyser et colle le flacon sur la fiche de fabrication (enroulée avec l'autocollant de la fiche de fabrication). Cette fiche accompagnée du prélèvement est placée dans un des deux bacs intitulé : « échantillons urgents » ou « échantillons non urgents ». Ceci se décide en fonction du jour d'administration prévu (échantillons urgents pour le jour même ; échantillons non urgents pour le lendemain).

En attendant la libération, les poches urgentes restent sur la paille dans le bac bleu identifié "Attente contrôle analytique". Les poches non urgentes se conservant à 4°C sont rangées au dernier étage du réfrigérateur étiqueté "quarantaine". Les poches non urgentes se conservant à température ambiante sont stockées dans la caisse "quarantaine". Les poches non libérées ne doivent pas être soudées pour permettre un éventuel recontrôle. (cf **MTP 7159 MOP 145 PRD URC "Conduite à tenir en cas de résultat analytique non-conforme d'une préparation identifiée et dosée à l'UBCO de la PUI Bretonneau"**)

III.3 Prise en charge des échantillons (Pharmacien, interne, préparateur, technicien de laboratoire)

Chaque échantillon est positionné dans le carroussel en indiquant le numéro sur la fiche de fabrication. En cas d'indisponibilité de l'automate (dosage en cours), les fiches de fabrication et leurs échantillons associés sont déposés dans le bac urgent ou non urgent suivant le cas.

III.4 Analyse des échantillons

L'analyse des échantillons est effectuée par l'interne (sous la responsabilité du pharmacien) ou le pharmacien.

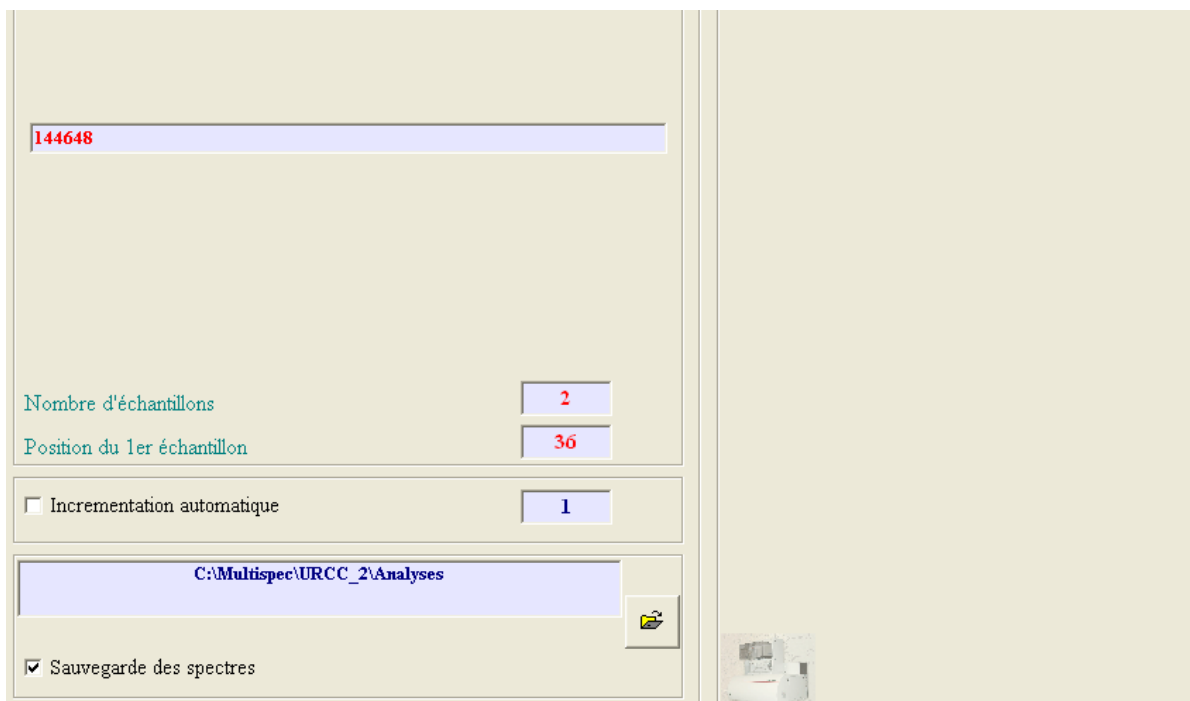
III.4.1 Analyse directe

L'analyse des échantillons à partir du programme "Multispec Analyses" :

- Cliquer sur 
- En cas d'apparition d'un message demandant une impression/sauvegarde : **Répondre**

Non

- Inscrire le nombre d'échantillons ainsi que la position du premier échantillon dans les cases suivantes.



Deux cas de figures :

- Un seul échantillon à saisir :

- Scanner le numéro d'ordonnancier de l'échantillon (Codes barres de la fiche de fabrication), saisir le nombre (1) et la position notée sur la fiche de fabrication.

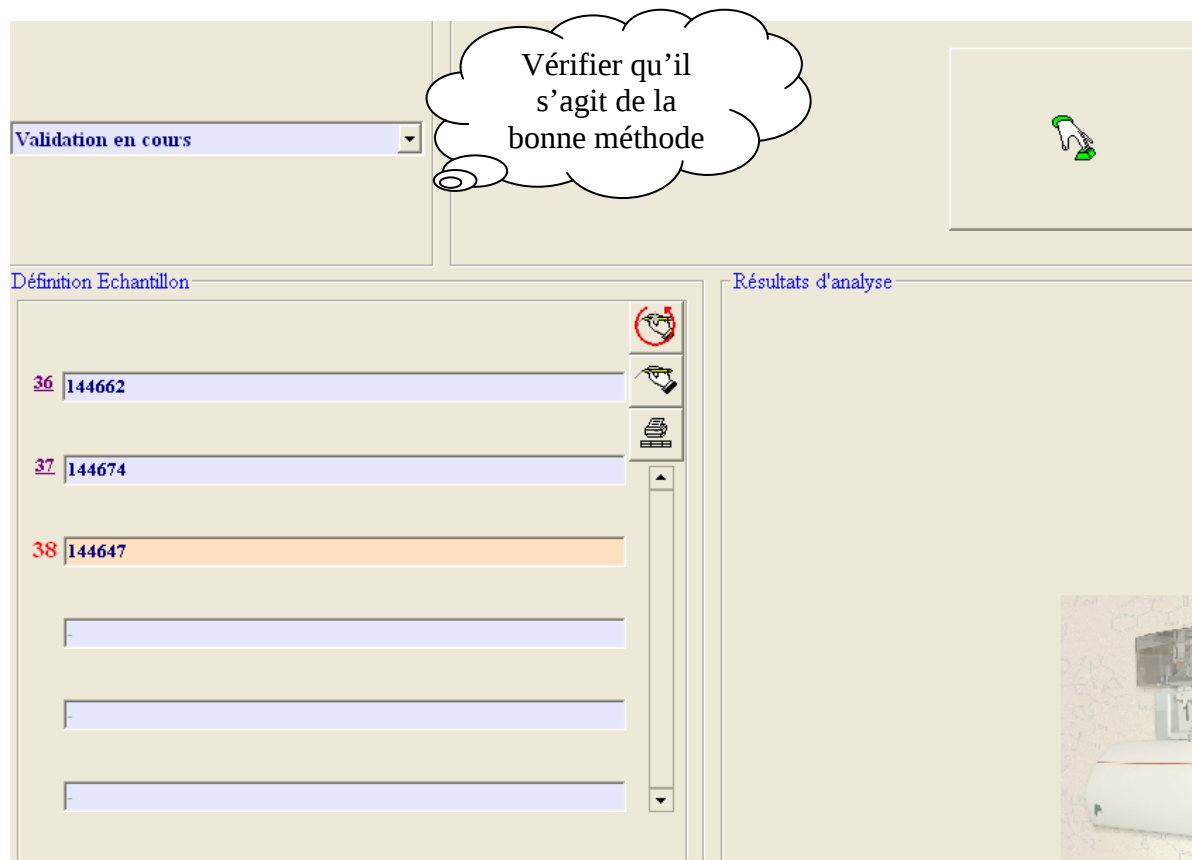
- Au moins deux échantillons à saisir :

- Saisir le nombre d'échantillons, la position du premier.



- Cliquer sur  pour inscrire les numéros d'ordonnancier.

- Scanner le numéro d'ordonnancier des échantillons ((Codes barres de la fiche de fabrication) placés en fonction des numéros de leur position sur l'analyseur (1 à 60). (Cf ci dessous)

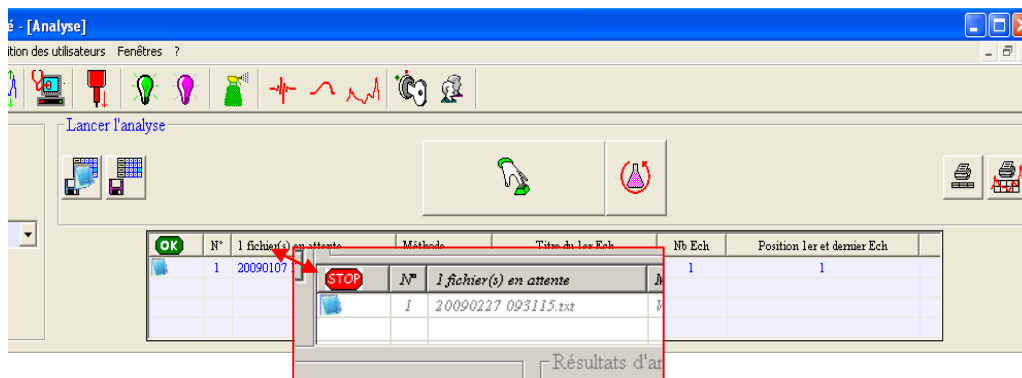


Dans les deux cas :



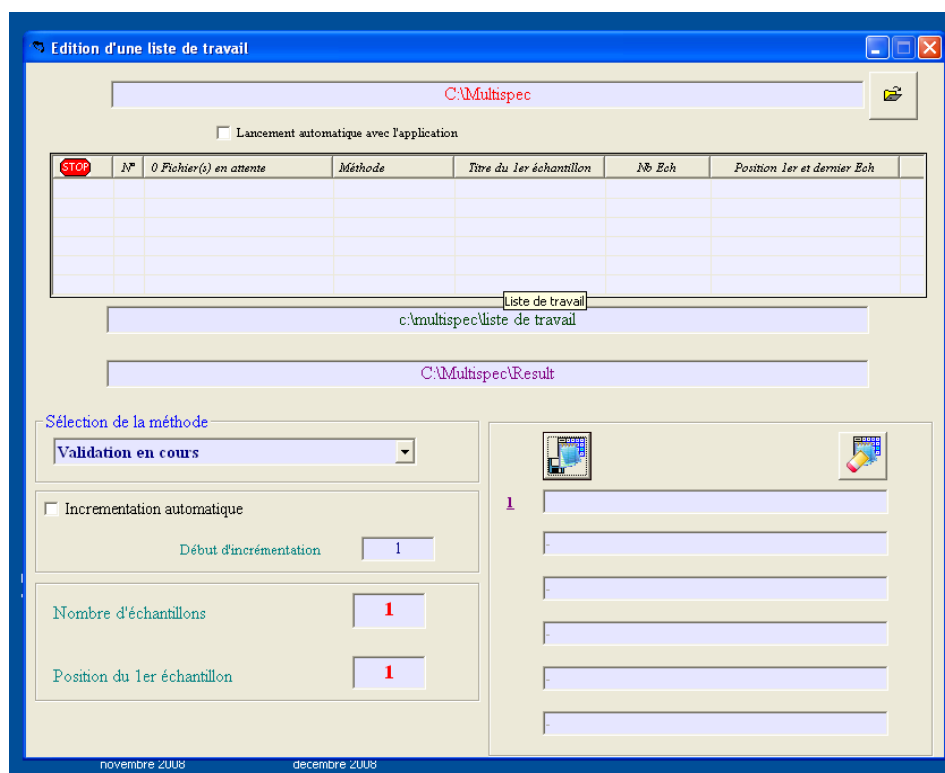
- Cliquer sur  pour lancer l'analyse.

NB : Lorsqu'une liste de travail est pré-enregistrée, le logiciel propose son traitement immédiat (répondre par oui ou par non). En cas de report de traitement de cette liste de travail, le logiciel offre la possibilité de la traiter consécutivement aux analyses en cours (position OK) ou de ne pas la traiter (position Stop). Cliquer sur OK ou Stop pour sélectionner le choix de l'opérateur).(cf ci-dessous)



III.4.2 Création d'une liste de travail (échantillons ou série programmée non urgente)

Ouvrir "édition d'une liste de travail" (Cf ci-dessous).



- Inscrire le nombre d'échantillons et la position du premier échantillon dans les cases suivantes.

Nombre d'échantillons	1
Position du 1er échantillon	1

- Scanner les codes barres correspondant aux numéros d'ordonnancier des échantillons placés en fonction des numéros de leur position sur l'analyseur (1 à 60). (cf ci dessous)

Sélection de la méthode

Validation en cours

☐ Incrementation automatique

Début d'incrémentation **1**

Nombre d'échantillons **3**

Position du 1er échantillon **1**

1 **144532**

2 **144502**

3 **144003**

-

-

-



- Cliquer sur pour enregistrer la liste de travail.

- Cliquer sur enregistrer.

- Lancer l'analyse en cliquant sur le programme "Multispec analyse". La page suivante s'affiche :

Multispec Analyses - Nom utilisateur : jéjé - [Analyse]

Analyse Etalonnage Service Acquisition Définition des utilisateurs Fenêtres ?

Sélection de la méthode de travail

Validation en cours

Lancer l'analyse

OK	N°	1 fichier(s) en attente	Méthode	Titre du 1er Ech	Nb Ech	Position 1er et dernier Ech
	1	20090107 165355.txt	Validation en c...	144051	1	1

Résultats d'analyse - 07/01/2009 16:22:23

	Titre Echantillon	Résultats d'analyse	Molécule	Unités	Vecteur	Concentration
18	144558bis	3.06	Pharouracile	mg/ml	NACL	Basses

- Cliquer sur  pour lancer l'analyse.

NB : Lorsque plusieurs listes de travail sont enregistrées, l'analyse s'effectue à la suite lorsque le OK vert apparaît (en haut à gauche des listes de travail). Pour ne pas enchaîner les listes de travail, cliquer sur le OK vert pour faire apparaître un STOP rouge.

III.4.3 Enregistrement des données

La fin de l'analyse est signalée par le symbole suivant en bas à gauche de l'écran de contrôle :



III.4.3.1 Cas des molécules "Contrôle visuel simplifié": Mode normal

Chaque résultat d'analyse est transféré automatiquement dans le fichier excel de traitement (cf. chap.4.4 traitement des données).

III.4.3.2 Cas des molécules "Contrôle visuel simplifié + identification des flacons": Mode forcé

Groupe de molécules concernées : Cf Check List "**Liste des contrôles en fonction du type de préparation**" **MTP 7159 CHL 103 PRD URC** :

- Anthracyclines
- anticorps monoclonaux

L'analyseur ne permet pas de discriminer les molécules au sein de chaque groupe. Lorsqu'un dosage analytique d'une épirubicine est réalisé, par exemple, il est probable que l'analyseur l'identifie soit en doxorubicine soit en épirubicine. En fonction du résultat, deux cas de figures se présentent :

- la molécule identifiée lors de l'analyse est en adéquation avec la fiche de fabrication : aller directement au "*4.4 Traitement des données*".

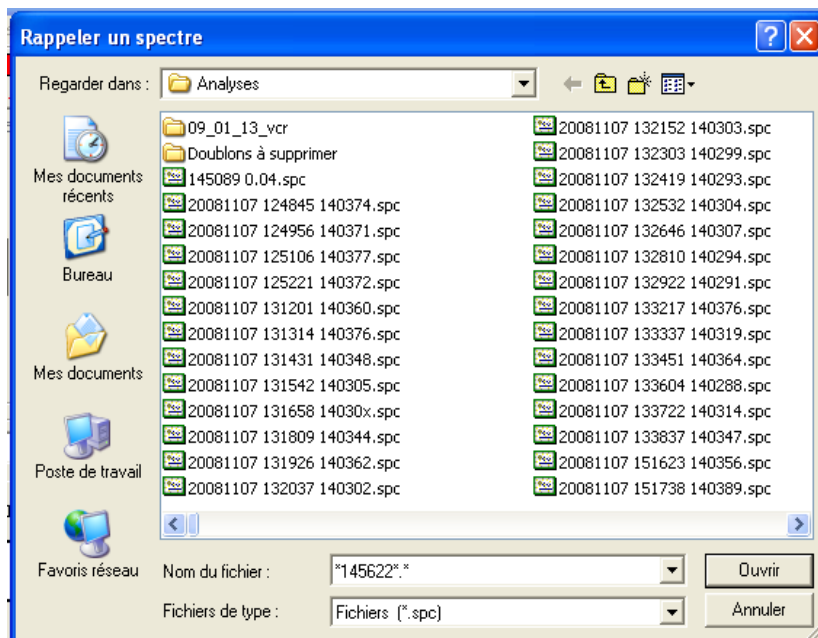
- la molécule identifiée lors de l'analyse n'est pas en adéquation avec la fiche de fabrication, une ré-analyse est nécessaire pour forcer l'identification et donc la quantification :

- aller dans "Multispec Analyses"

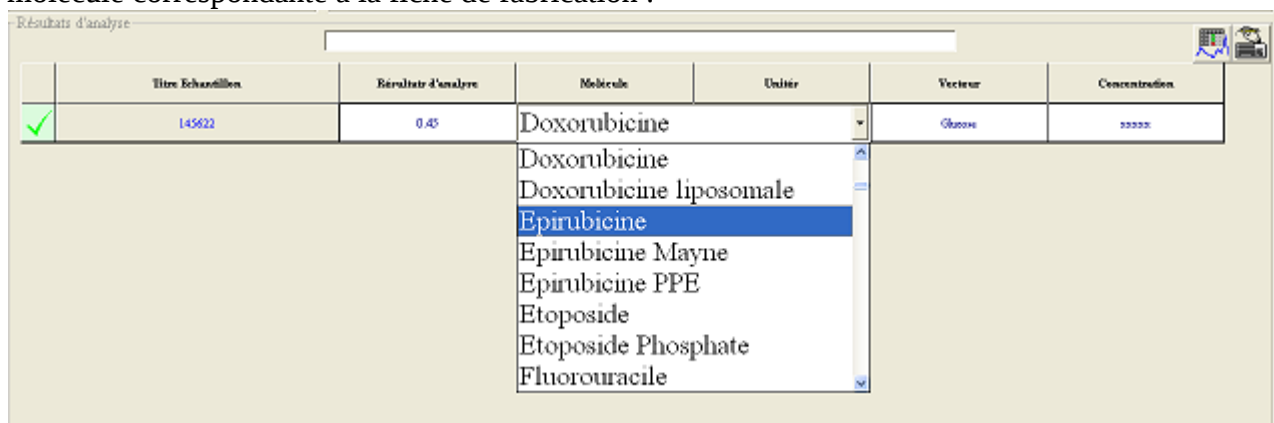


- ré-analyser l'échantillon en cliquant sur 
- rentrer le numéro d'ordonnancier comme suit : *145622*.* ou rechercher

dans la liste



- cliquer sur Ouvrir
- cliquer gauche sur le nom de la molécule puis cliquer droit et sélectionner la molécule correspondante à la fiche de fabrication :



- la fenêtre suivante apparaît :

Sélection de la méthode de travail : Validation en cours

Lancer l'analyse

Résultats d'analyse

	Titre Echantillon	Résultats d'analyse	Molécule	Unité	Vecteur	Concentration
✓	145622	0.45	Epirubicin ++	µg/ml	Glucose	33333



- Cliquer sur à la fin de l'analyse afin de mettre à jour les données dans le fichier..

III.4.4 Traitement des données

Les données analytiques sont automatiquement transférées dans le fichier Excel "validation en cours" (ouverture automatique au démarrage de l'application multispec).

Suppression Insertion Ajout

B536 f 148292

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
	Date	N° Ordonnancier	Prep	DCI	Vecteur	Poso	Vol.	VT	A D	R V	V A	Coac théorique	Coac analysé	zErr	zRes	ID-DCI	ID-Vecteur	Conformité	Visa	Commentaires	Val. forcée
526	15/07/2011	148349	Rice	Rituximab	NaCl	750	500 ml	0				1,25	1,21	-3,2	100,0	OK	OK	En attente			
527	15/07/2011	148344	Bischoff	Topotecan	Glucose	7,2	250 ml	15				0,028	0,029	1,1	98,7	OK	OK	En attente			
528	15/07/2011	148265	BIRONHEAU	doxorubicine	Glucose	32	50 ml	4		31		1,38	1,27	-8,0	OK	Donnerokine -	OK	En attente			
529	15/07/2011	148345	SIMON	doxorubicine	Glucose	40	50 ml	15		5		0,73	0,69	-5,5	OK	Donnerokine -	OK	En attente			
530	15/07/2011	148290	RORET	Vincristine Sulfate	Glucose	2	50 ml	4				0,037	0,04	6,4	93,8	OK	OK	En attente			
531	15/07/2011	148293	BIRONHEAU	Gemcitabine	NaCl	1500	100 ml	4				14,42	14,3	-0,8	93,9	OK	OK	En attente			
532	15/07/2011	148266	RIAU	Cyclophosphamide	Glucose	1400	250 ml	4				4,26	4,13	-3,1	93,9	OK	OK	En attente			
533	15/07/2011	148268	SIMON	doxorubicine	Glucose	100	50 ml	4		35		1,5	1,35	-10,0	OK	Donnerokine -	OK	En attente			
534	15/07/2011	148291	RORET	Rituximab	NaCl	630	500 ml	0				1,07	1,03	-3,7	100,0	OK	OK	En attente			
535	15/07/2011	148293	RIAU	Cyclophosphamide	Glucose	1300	250 ml	4				4,02	3,99	-0,7	93,8	OK	OK	En attente			
536	15/07/2011	148292	RORET	doxorubicine	Glucose	84	50 ml	4				0,9	0,86	-4,4	OK	Donnerokine -	OK	En attente			
537	15/07/2011	148346	BIRONHEAU	Bleomycine	NaCl	16	250 ml	0				0,061	0,06	-2,3	93,5	OK	OK	En attente			
538	15/07/2011	148350	SIMON	Cyclophosphamide	Glucose	1500	250 ml	4				4,5	4,4	-2,2	93,9	OK	OK	En attente			
539			148342																		
540			148348																		
541			148345																		

Compléter le tableau en saisissant :

- le nom de la personne ayant réalisé la préparation (préparateur, interne ou pharmacien),
- la DCI, le solvant et la dose
- le volume de la préparation et de la tubulure (VT). Ce dernier est adapté selon le type de tubulure utilisée :
 - Tubulure normale : 15 mL
 - Tubulure opaque : 15 mL
 - Tubulure paclitaxel: 22 mL
 - Connect set: 3, 5 mL
 - Connect set opaque: 3, 5 mL
 - Connect set paclitaxel: 6, 5 mL

Le volume ajouté (VA) est calculé automatiquement en fonction de la molécule sélectionnée. En cas d'utilisation d'un set de transfert lors de la préparation (bléomycine, étoposide phosphate, gemcitabine, ifosfamide, dacarbazine, daunorubicine, idarubicine), se référer à la fiche de fabrication pour modifier le volume ajouté. Remplacer le volume ajouté proposé par celui de la fiche (volume TOTAL mentionné dans la partie PRELEVEMENT).

En cas d'adjonction d'un volume dans la préparation (type NaCl 10% du melphalan), le renseigner dans la colonne AD.

En cas de retrait de volume de la poche, le renseigner dans la colonne RV.

III.5 Interprétation des résultats

Le résultat est conforme :

- L'opérateur ayant effectué le dosage libère la préparation en indiquant son nom et l'heure de libération sur la fiche de fabrication dans les cases prévues.
- La fiche est tamponnée "Contrôle analytique conforme".
- Le pharmacien signe la fiche de fabrication (libération)
- La poche est soudée et l'étiquette de livraison est placée sur le tableau des envois.

En cas de résultat non-conforme, se référer au document **MTP 7159 MOP 145 PRD URC Conduite à tenir en cas de résultat analytique non-conforme d'une préparation identifiée et dosée à l'UBCO de la PUI Bretonneau**

IV. Transmission et validation quotidienne des résultats

Le tableau de suivi est transmis en fin de journée au pharmacien PH responsable de la validation globale des contrôles en procédant comme suit :

- Dans le fichier « validation en cours » cliquer sur filtrer puis entrer la date du jour (cocher la case « avec visa »).

- Ouvrir le fichier *U:\PHBR_URCC2\Sauvegarde\Validation en cours\Transfert données analytiques quotidiennes.xls* puis cliquer sur importer.

Un document est simultanément enregistré et édité au secrétariat de la pharmacie Bretonneau et transmis à :

- 1^{ère} intention : S. Watt
- 2^{ème} intention: D. Antier
- 3^{ème} intention: I. Crenn-Roncier
- 4^{ème} intention: H. Du Portal

Celui-ci vérifie la conformité des préparations et valide la production du jour transmis. En cas de litige, il entre en contact avec le pharmacien responsable de production.

Annexe 4 : Conduite à tenir en cas de contrôle analytique non-conforme

Conduite à tenir en cas de résultat analytique non-conforme d'une préparation identifiée et dosée à l'UBCO de la PUI Bretonneau

Objet :

Ce mode opératoire vise à décrire la conduite à tenir en cas de non-conformité de résultat analytique d'une préparation réalisée par l'UBCO de la PUI Bretonneau (Cf. **MTP 7159 MOP 72 PRD URC**).

Une poche non-conforme est définie par :

- Une **identification incorrecte du principe actif ou de son solvant** (sauf exception : Cf. **MTP 7159 CHL 103 PRD URC**)

- Une **quantification incorrecte du principe actif à +/- 10% d'erreur**

Personnes concernées

- Pharmacien responsable d'unité (PH ou assistant en l'absence du PH)
- Interne en pharmacie

Processus

Effectuer les 3 vérifications suivantes :

Vérifier les données saisies dans suivi de production

Interroger l'opérateur ayant réalisé la préparation sur une éventuelle modification de volume (purge, volume retiré...)

Contrôler le volume d'une poche de solvant de même numéro de lot (si le stock en possède), et l'ajuster dans la table volume de « contrôles analytiques » pour le calcul de la nouvelle concentration en cas de variation significativement positive (5%).

En cas de non-conformité persistante :

Prélèvement

Effectuer un nouveau prélèvement de la préparation puis un nouveau dosag :

1- La préparation est urgente et/ou ne concerne par le service d'USSI : Prélèvement de l'aliquote à effectuer sous hotte.

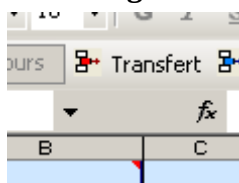
2- La préparation concerne le service d'USSI ou il s'agit de préparations non urgentes, les prélèvements sont effectués en isolateur (Poste EC)

Prélèvement réalisé sous hotte :

- Allumer la hotte à flux d'air laminaire
- Mettre des gants non stériles
- Placer des compresses alcoolisées dans le flux
- Hors flux, décontaminer avec d'autres compresses alcoolisées (au plus près du flux), l'emballage de la préparation à contrôler, boîte à aiguille et le flacon de prélèvement et la placer dans le flux sur le coté (à gauche pour les droitiers, à droite pour les gauchers).
- Peler à l'extérieur l'emballage du champ, de la seringue et aiguille au plus près de la hotte et projeter ces derniers dans le flux.
- Procéder à l'identique pour les gants puis les mettre de façon stérile
- Installer le champ.
- Ouvrir l'emballage et procéder au prélèvement (1.2 mL)
- Jeter tout le matériel utilisé

Procéder au dosage (Cf. MTP 7159 MOP 72 PRD URC)

- **Si résultat conforme : Libérer la préparation**
- **Si résultat non conforme :** Informer le pharmacien responsable d'activité (PH ou assistant en l'absence du PH) ainsi que le pharmacien responsable de la validation des contrôles qui prendront la décision de libérer ou non la préparation au regard des autres contrôles effectués dans le cycle de production et des courbes analytiques.
- **Dans tous les cas, mentionner précisément la décision dans le tableau de suivi avant de procéder au transfert. Le résultat transféré doit être validé en non-conforme et case commentaire renseignée.**



0.0	98.9	Vinblastine	OK	Non Conforme	Respaud	Double contrôle visuel
11.2 !	98.6	OK	OK	Non Conforme	Respaud	homogeneisation

Annexe 5 : Détail des calculs relatifs aux pourcentages d'erreur moyenne

- **Calcul de la moyenne de l'erreur moyenne des préparations pe par rapport à la concentration théorique**

Somme (nb de préparation par molécule (pe) * |erreur moyenne par rapport à la concentration théorique pour les pe|)

Nombre total de préparation Pe

Soit pour pe :

$$(191*1.45\%)+(350*1.29\%)+(2.72\%*76)+(358*0.38\%)+(349*0.35\%)+(287*3.64\%)+(4*4.10\%)+(31*1.84\%)+(171*0.11\%)+(318*3.34\%)+(485*3.42\%)+(85*1.57\%)+(87*2.72\%)+(60*0.22\%)+(433*3.78\%)+(262*1.69\%)+(166*1.27\%)+(135*2.2\%)+(81*1.57\%) = \mathbf{81.5511}$$

Moyenne des pe : $81.5511/3657 = \mathbf{2.23\%}$

Le même principe de calcul a été fait pour pd :

Somme pd=21.4855

Moyenne des pd : $21.4855/1661 = \mathbf{1.29\%}$

- **Test statistique**

Calcul de $S(pe^2)/N(pe)$:

Les écarts type de chaque molécule ont été calculés à partir du tableau de données Excel

Pour les pe :

Somme (écart type ² de la molécule/ nombre de préparation totale de celle-ci)

$$\text{Soit } S(pe^2) / N(pe) = (1.98^2/191)+(6.08^2/350)+(2.75^2/76)+(0.56^2/358)+(0.71^2/349)+(0^2/287)+(3.25^2/4)+(2.26^2/31)+(3.4^2/171)+(2.75^2/318)+(4.03^2/485)+(0.42^2/85)+(0.21^2/87)+(0^2/60)+(2.4^2/433)+(4.59^2/262)+(1.2^2/166)+(1.34^2/135)+(1.13^2/81) = \mathbf{3.29}$$

Le même principe de calcul a été effectué pour $S(p_d^2) / N(p_d)$:

$$S(p_d^2) / N(p_d) = \mathbf{6.44}$$

$$\mathbf{D'où Sd^2 = 6.44 + 3.29 = 9.73 \text{ soit } Sd = 3.12}$$

$$Z_c = \frac{|X_{pe} - X_{pd}|}{Sd} \quad \text{soit } Z_c = \frac{|2.23 - 1.29|}{3.12} = \mathbf{0.30}$$

Bibliographie

Article L. 5121-1 (1° et 2°) du Code de la Santé Publique

² <http://www.omedit-centre.fr> extrait des Bonnes Pratiques de Préparations de l'AFSSAPS du 03/12/2007 consulté le 6 Janvier 2009.

³ Bonnes Pratiques de Préparations en Etablissements de Santé, en Etablissements Médico-Sociaux et en Officines de Pharmacie – extrait de l'AFSSAPS du 03/12/2007

⁴ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BOS 2 bis.

⁵ Articles L5121-1 et L5112-1 du Code de la Santé Publique.

⁶ Article L.5121-1 2° du Code de la Santé Publique.

⁷ Article L.5121-1° du Code de la Santé Publique.

⁸ Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition

⁹ <http://www.123bio.net/cours/chromato/images/chromatoplaque.jpg> consulté le 23/02/2009

¹⁰ http://www.ac.nancy.metz.fr/enseign/physique/chim/Jumber/HPLC/Chromatographie_en_phase_liquide_fichiers/hplc.html consulté le 23/02/2009

¹¹ http://books.google.fr/books?id=0DpzHgeY3NsC&pg=PA772&lpg=PA772&dq=principe+dosage+quantitatif+par+infrarouge&source=web&ots=VtMWHL8H5k&sig=iyC_xjHn6QgaARC5Nm mF5x2HMrU&hl=fr&sa=X&oi=book_result&resnum=1&ct=result#PPA772,M1 consulté le 25/01/2009

¹² <http://209.85.129.132/search?q=cache:nkECiZQ1360J:www.ac.nancy.metz.fr/enseign/physique/CHIM/Jumber/Chromato/Chromato> consulté le 25/01/2009.

¹³ BLAIN.S : Analyse par injection en flux continue, 10/03/2006 réf P1510 des techniques de l'ingénieur.

¹⁴ Le Moniteur, Tome 2, 2ème édition, M. BELJEAN-LEYMARIE (Laboratoire de Chimie analytique, Faculté de Pharmacie Caen) Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible

¹⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

¹⁶Mme Jade XOAN DANG, « Dosage par FIA de l'oxaliplatine dans les poches de chimiothérapies : étude de l'interférence avec le 5HMF », 26/10/2007.

Jérôme AUBERT

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.

N°

Résumé de la thèse

L'unité de biopharmacie oncologique (UBCO) réalise en moyenne 25 000 préparations de chimiothérapie par an. Depuis environ un an, le CHU de Tours a obtenu un budget pour acquérir un automate de contrôle de ces préparations. Un appel d'offre a donc été lancé et la société retenue lors de cette procédure fut la société Microdom proposant un automate capable de doser la totalité des molécules présentes sur le marché en un temps inférieur à deux minutes sans manipulation préalable avant dosage.

Cet automate effectue des dosages en couplant deux techniques complémentaires :

*le dosage en UV-Visible

*le dosage en infra rouge

Le détecteur utilisé est un détecteur à barrettes de diodes. L'automate est ainsi capable de déterminer la molécule présente dans la préparation, la concentration de celui-ci ainsi que le solvant utilisé à partir d'un échantillon d'1.2ml.

L'arrivée de cet automate a été faite de manière progressive au sein de l'UBCO. Tout d'abord, il a fallu déterminer quel type de préparation allait pouvoir être contrôlé (poche jusqu'à quel volume, seringue, infuseur...). Ensuite, il a fallu créer pour chaque molécule une gamme spectrale de référence couvrant toutes les concentrations thérapeutiques habituellement utilisées. Une fois cette bibliothèque réalisée, une phase de test a été effectuée en maintenant en parallèle un contrôle visuel à posteriori de la préparation. Les problèmes révélés lors de cette période furent réglés et les dosages sont désormais effectués en temps réel par l'automate.

L'arrivée de cet automate a engendré une réorganisation importante au sein de l'UBCO tout en augmentant la sécurisation du circuit des chimiothérapies en renforçant le contrôle au niveau de la libération des préparations.

Mots clefs : chimiothérapies, contrôle, automate.

Jury

PRESIDENT :

Madame VIAUD MASSUARD Marie Claude, Professeur des Universités, UFR Pharmacie - Tours

MEMBRES :

Madame BOURGOIN Hélène, Praticien Hospitalier Pharmacie, CHU Tours - Hôpital Trousseau

Monsieur LEYNIA de la Jarrigue Pierre, Praticien Hospitalier Pharmacie, Centre Paul Papin - Angers

Monsieur Tournamille Jean-François, Praticien Hospitalier Pharmacie, CHU Tours- Hôpital Bretonneau

Madame WATT Sophie, Praticien Hospitalier Pharmacie, CHU Tours - Hôpital Bretonneau

Soutenue le 02 Octobre 2009 à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Tours