

# **UE Prep-contrôles**



Professeur Pascal ODOU  
pascal.odou@univ-lille2.fr

Maitres de Conférences

Dr. Christine BARTHELEMY  
christine.barthelemy@univ-lille2.fr

Dr. Bertrand DECAUDIN  
bertrand.decaudin@univ-lille2.fr

Dr. Frank PIVA  
frank.piva@univ-lille2.fr

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. Damien LANNOY  
damien.lannoy@univ-lille2.fr

M. Nicolas SIMON  
nicolas.simon@univ-lille2.fr

Secrétariat

Mme Marie-Andrée MARSZALEK  
marie-andree.marszalek@univ-lille2.fr  
☎ : 03 20 96 40 29

**UE PREPARATIONS ET CONTROLES  
DES de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités  
Première session - 15 mars 2011**

Sujet 1 : Professeur P. ODOU (durée : 1h30)

- Question 1 : Vous devez faire construire une zone à atmosphère contrôlée. Le pharmacien responsable vous demande de lui fournir un cahier des charges pour avoir une Z.A.C. conforme aux B.P.P. Rédigez ce cahier des charges.
- Question 2 : Vous devez préparer un collyre au voriconazole. L'interne vous apporte la publication suivante (voir page suivante).  
*Preparation and Stability of Voriconazole Eye Drop Solution  
antimicrobial agents and chemotherapy*
  - o 1. Classer les apports et les manques de cette publication quant à la stabilité de votre préparation.
  - o 2. Que décidez-vous ?



Données :

Points d'abaissement cryoscopiques de solutions :

- Chlorure de sodium à 1 g/100mL : 0,576
- Pilocarpine à 1 g/100mL : 0,13
- Timolol à 1 g/100mL : 0,07

Formule de Lumière et Chevrotier :  $X_{\%} = \frac{0,52 - \Delta_1}{\Delta_2}$

$\Delta_1$  : abaissement cryoscopique de la solution à isotoniser

$\Delta_2$  : abaissement cryoscopique de la solution à 1% du corps isotonisant

- Question 3 :

- o L'ISOPP a émis une classification des dispositifs permettant de protéger les manipulateurs vis-à-vis du risque chimique lié à l'utilisation des médicaments anticancéreux injectables. Présenter la classification et donner pour chaque niveau un exemple de dispositif. Existe-t-il des dispositifs pouvant être classés différemment dans cette classification ? Citez un exemple.
- o Qu'est-ce qu'un trocard avec prise d'air intégrée ? Décrivez l'objet et sa fonction en situation de reconstitution de médicaments.

- Question 4 :

- o Décrivez le processus de contrôle pharmaceutique dans une activité de pharmacotechnie. Quels sont les documents qui devront vous servir de preuve lors d'une inspection ?

- Question 5 :

- o Décrivez les phénomènes d'instabilité des préparations injectables autres que les préparations de nutrition parentérale. Pour chaque phénomène, citez un exemple et les moyens de s'affranchir de cette instabilité.



**Professeur Pascal ODOU**  
pascal.odou@univ-lille2.fr

**Maitres de Conférences**

Dr. Christine BARTHELEMY  
christine.barthelemy@univ-lille2.fr

**Assistants Hospitalo-Universitaires**

M. Damien LANNOY  
damien.lannoy@univ-lille2.fr

**Secrétariat**

Mme Marie-Andrée MARSZALEK  
marie-andree.marszalek@univ-lille2.fr  
☎ : 03 20 96 40 29

Dr. Bertrand DECAUDIN  
bertrand.decaudin@univ-lille2.fr

M. Nicolas SIMON  
nicolas.simon@univ-lille2.fr

Dr. Frank PIVA  
frank.piva@univ-lille2.fr

**UE PREPARATIONS ET CONTROLES  
DES de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités  
Deuxième session – 07 mai 2011**

**Traiter les sujets sur des copies séparées**

Sujet 1 : Professeur P. ODOU (durée : 1h30)

**Question 1 :** La direction vous demande de lui expliquer les avantages et les inconvénients d'une zone à empoussièremement contrôlé équipée d'une hotte à flux d'air laminaire dans le cadre d'une production de 30 préparations stériles de type seringues prêtes à l'emploi contenant des principes actifs toxiques.

**Question 2 :** Etablissez une procédure pour évaluer la stabilité d'une préparation orale type potion que vous allez fabriquer en série dans votre unité très prochainement.

**Question 3 :** En tant qu'interne, vous vous rendez compte que l'isolateur de fabrication des cytotoxiques est en panne (panne majeure). Il est 10H00 du matin, les patients sont déjà dans les services. Que faites-vous ? Détaillez toutes les actions que vous mettez en œuvre.



Sujet 2 : N. Simon (durée : 1h30)

**Question 1 :** Vous devez préparer des gélules de spironolactone 1 mg pour des enfants hospitalisés dans le service de cardiologie pédiatrique. Le médecin vous demande s'il est possible d'en préparer à l'avance pour une prise en charge en urgence.

- a. Quelle réponse faites-vous au médecin ? Argumentez.
- b. Comment allez-vous contrôler vos matières premières ?
- c. Présentez votre processus de préparation.
- d. Vous contrôlerez vos gélules par les tests d'uniformité de masse et d'uniformité de teneur de la Pharmacopée Européenne. Les résultats des contrôles effectués sont donnés dans les tableaux ci-dessous. Votre lot de gélules est-il conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne 7<sup>ème</sup> édition ? Justifiez votre réponse.

Masse (g) des 20 gélules :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,202	0,207	0,195	0,197	0,201	0,198	0,200	0,199	0,202	0,204
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
0,222	0,197	0,198	0,201	0,202	0,199	0,202	0,195	0,194	0,201

Absorbances de 10 gélules lues  $\lambda = 238$  nm:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1,016	0,967	0,943	0,919	0,870	0,992	0,967	0,992	0,919	0,895

La droite de régression linéaire d'une gamme de concentrations comprises entre 4 et 25 $\mu$ g/mL de spironolactone est  $y = 0,0484x - 0,00136$  ( $y =$  absorbance ;  $x =$  concentration en  $\mu$ g/mL). Les gélules sont diluées dans 50 mL de méthanol.

Aidez-vous des documents en pièce jointe pour conclure sur la conformité de vos gélules.

**Question 2 :** La dacarbazine est un principe actif pulvérulent conditionné en flacon de 100 mg de poudre pour perfusion. Il s'agit d'un principe actif anticancéreux injectable non moussant. La poudre peut être reconstituée dans 10 mL de soluté glucosé 5% et diluée dans le même solvant.

- a. Plusieurs dispositifs ont été mis sur le marché pour réduire la contamination chimique de l'environnement et des manipulateurs.
  - i. Quels sont les points critiques démontrés lors de la manipulation des médicaments anticancéreux injectables ?

- ii. Comment les dispositifs peuvent aider à réduire la contamination par ces agents toxiques ?
- b. Pour une dose de 700 mg de dacarbazine, décrivez le matériel que vous allez utiliser ainsi que votre protocole de fabrication.
- c. Quels sont les contrôles associés à cette préparation ?

**Question 3 :** Un antibiotique existe sous deux formes pharmaceutiques différentes pour administration oculaire :

Forme 1	Forme 2
Ciprofloxacine 0,3 g Chlorure de benzalkonium Acide acétique glacial Acétate de sodium Acide chlorhydrique concentré et/ou hydroxyde de sodium Eau purifiée	Ciprofloxacine 0,3 g Paraffine liquide Vaseline
Flacon compte gouttes de 5 mL	Tube de 3,5 g

- a. Quelles sont les deux formes galéniques présentées ?
- b. Quelles sont les obligations auxquelles doivent répondre les collyres ?
- c. Quel est le rôle du chlorure de benzalkonium présent dans la forme 1 ?
- d. Quels sont les avantages et les inconvénients de ces deux formes ?



## Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Professeur Pascal ODOU

[pascal.odou@univ-lille2.fr](mailto:pascal.odou@univ-lille2.fr)

Professeur Bertrand DECAUDIN

[bertrand.decaudin@univ-lille2.fr](mailto:bertrand.decaudin@univ-lille2.fr)

Secrétariat

Marie-Andrée MARSZALEK

[marie-andree.marszalek@univ-lille2.fr](mailto:marie-andree.marszalek@univ-lille2.fr)

☎ : 03 20 96 40 29

<http://biopharma.univ-lille2.fr>

Maîtres de Conférences

Dr. Christine BARTHELEMY

[christine.barthelemy@univ-lille2.fr](mailto:christine.barthelemy@univ-lille2.fr)

Dr. Damien LANNOY

[damien.lannoy@univ-lille2.fr](mailto:damien.lannoy@univ-lille2.fr)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Dr. Nicolas SIMON

[nicolas.simon@univ-lille2.fr](mailto:nicolas.simon@univ-lille2.fr)

Attaché temporaire d'enseignement et de recherche (ATER)

Dr. Maryline DROUET

[maryline.drouet@univ-lille2.fr](mailto:maryline.drouet@univ-lille2.fr)

## D.E.S. de Pharmacie Hospitalière

### EXAMEN UV PREPARATIONS-CONTROLES

Année universitaire 2012-2013 – 1<sup>ère</sup> Session

Durée de l'épreuve 3 heures

Tous les sujets doivent être traités

Copie D. LANNOY

Vous êtes interne en pharmacie au sein d'une unité de pharmacotechnie d'un CHU (activité de préparation et de contrôle).

A partir de la publication suivante (Torres MJ et al.),

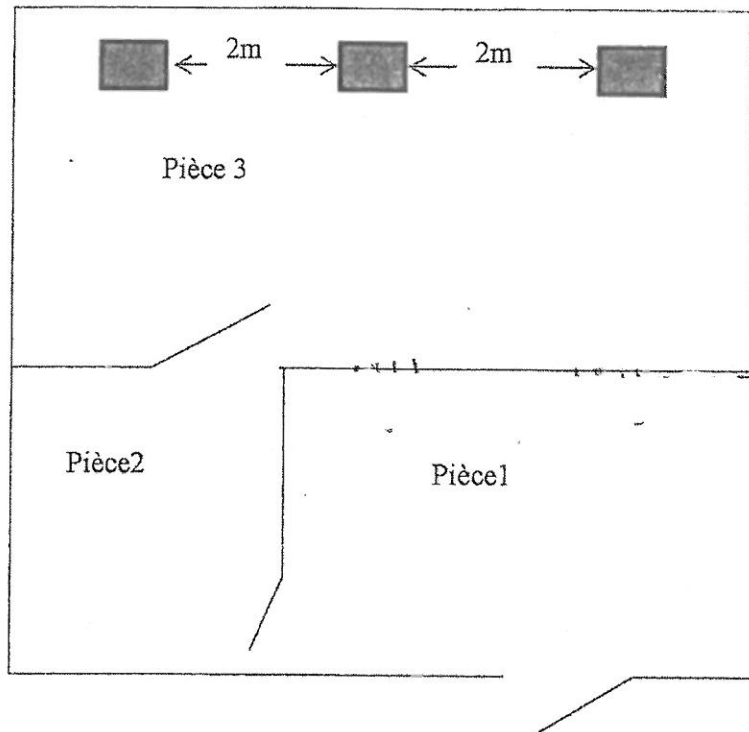
- a. Décrire la méthodologie de l'étude : type d'étude, méthodologie, paramètres évalués et principaux éléments de conclusion.
- b. Décrire ce que sont :
  - i. les prick-tests
  - ii. les intradermo-réactions (IDR).
- c. Le dermatologue souhaite savoir s'il serait possible de disposer de seringues d'amoxicilline prêtes à l'emploi pour les IDR dans son service, pour tester les patients au fur et à mesure de leur venue.
  - i. S'agit-il d'une demande de préparation magistrale ou hospitalière? Quelles sont alors les exigences réglementaires et les autorisations à demander pour réaliser ce type de préparations ?
  - ii. Quels sont les éléments à prendre en compte pour réaliser la faisabilité de la préparation ?
  - iii. Il est nécessaire de réaliser une étude de stabilité de cette préparation.
    1. Présentez tous les éléments (matériel nécessaire, méthodes) mis en oeuvre pour mener à bien cette étude de stabilité.
    2. Sur quels documents pouvez-vous vous appuyer pour guider la réalisation des études de stabilité ?
  - iv. La préparation des seringues d'IDR se fait habituellement à partir de spécialités d'amoxicilline ; or la spécialité est en rupture de stock. Vous disposez de matière première en poudre "amoxicilline" au préparatoire.
    1. Est-il possible de mettre en oeuvre une méthode de préparation aseptique pour réaliser ces préparations ? Si oui, la (les) quelle(s) ?
    2. Proposez un mode opératoire pour réaliser cette préparation.



## Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Copie Pr P.ODOU

Vous êtes responsables du secteur pharmacotechnie de la PUI. Dans le cadre du renouvellement de votre unité de reconstitution des cytotoxiques, on vous présente le plan suivant (les rectangles séparés de 2 m sont des piliers) :



- 1) Une note vous indique de noter sur ce plan, les considérations suivantes :
  - La pression désirée dans chaque salle
  - Les placements possibles pour une hotte à flux d'air laminaire faisant 80 X 150 cm
  - Les sas d'entrée et de sortie des préparations
- 2) Cette même note vous demande de décrire le matériel à positionner dans les pièces 1, 2 et 3. Détaillez.
- 3) Enfin, cette même note vous demande de confirmer qu'une fois la salle terminée, toutes les préparations cytotoxiques seront réalisables dans cette salle. Argumentez votre réponse.

## Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin

M. J. Torres<sup>1</sup>, A. Ariza<sup>2</sup>, J. Fernández<sup>3</sup>, E. Moreno<sup>4</sup>, J. J. Laguna<sup>5</sup>, M. I. Montañez<sup>2</sup>, A. J. Ruiz-Sanchez<sup>6</sup> & M. Blanca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Allergy Service, Carlos Haya Hospital, Malaga, Spain; <sup>2</sup>F-IMABIS-Carlos Haya Hospital, Research Laboratory, Malaga, Spain; <sup>3</sup>Allergy Section, Department of Clinical Medicine, UMH, Elche, Spain; <sup>4</sup>Allergy Service, Salamanca Hospital, Salamanca, Spain; <sup>5</sup>Allergy Service, Cruz Roja Hospital, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Department of Organic Chemistry, Malaga University, Malaga, Spain

To cite this article: Torres MJ, Ariza A, Fernández J, Moreno E, Laguna JJ, Montañez MI, Ruiz-Sanchez AJ, Blanca M. Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 2010; 65: 590–596.

### Keywords

amoxicillin; amoxicilloic; diketopiperazine; IgE; minor determinants.

### Correspondence

María José Torres Jaén, MD, PhD,  
Laboratorio de Investigación, Hospital Civil,  
pabellón 5, Sótano, 29009 Malaga, Spain.

Accepted for publication 26 September  
2009

DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.02245.x

Edited by: Marek Kowalski

### Abstract

**Background:** Skin testing of subjects with immediate hypersensitivity to amoxicillin is performed using major and minor determinants of benzylpenicillin plus amoxicillin. However, sensitivity is not optimal, and other determinants need to be considered. We assessed the sensitivity of stable, well-characterized minor determinants of amoxicillin in subjects with immediate allergic reactions to amoxicillin to improve skin test sensitivity.

**Methods:** Amoxicillin, amoxicilloic acid, and diketopiperazine were prepared and characterized by reverse-phase HPLC, tested *in vivo* by skin testing and *in vitro* by basophil activation test and RAST inhibition assay.

**Results:** Patients with immediate hypersensitivity to amoxicillin were selected: Group A ( $n = 32$ ), skin test positive just to amoxicillin; Group B ( $n = 19$ ), skin test positive to benzylpenicillin determinants; Group C ( $n = 10$ ), skin test negative and amoxicillin drug provocation test positive. In Group A, 27 subjects (81.8%) were skin test positive to amoxicillin, ten (30.3%) to amoxicilloic acid, two (6.1%) to diketopiperazine, and six (18.2%) negative. In Group B, nine (50%) were positive to amoxicillin, eight (42.1%) to amoxicilloic acid, none to diketopiperazine, and nine (50%) negative. In Group C, skin tests were negative. BAT was positive to amoxicillin in 26 patients (50.9%), to amoxicilloic acid in 15 (29.1%), and diketopiperazine in four (7.8%). RAST inhibition studies showed > 50% inhibition in all sera, with the highest concentration of amoxicillin and amoxicilloic acid.

**Conclusions:** The combination of minor determinants of amoxicillin, amoxicilloic acid, and diketopiperazine seems to be of no greater value than the use of amoxicillin alone. Further efforts are needed to find new structures to improve sensitivity in the diagnosis of immediate hypersensitivity to betalactams.

Immediate allergic reactions to penicillins usually appear within 1 h of drug intake and are the most frequent cause of drug reactions mediated by specific immunological mechanisms (1). These reactions have usually been diagnosed by skin testing using the so-called major and minor determinants of

benzylpenicillin (2). The major determinant is formed by the conjugation of benzylpenicillin (BP) to the polylysine reagent, penicilloyl-polylysine (PPL) (3). Minor determinants are formed by BP, benzylpenicilloic and benzilpenilloic. The remaining metabolites identified from benzylpenicillin are not included because of their chemical instability (4).

Since the late 1980s, accumulating evidence has shown the side chain of amoxicillin (AX) to be the relevant part of the structure of the allergenic determinant (5, 6). Accordingly, the addition of AX to the panel of haptens for skin testing has been supported by different studies (1, 2, 6, 7), and it is currently recommended by the European Network for Drug

### Abbreviations

BP, Benzylpenicillin; PPL, Penicilloyl-polylysine; ENDA, The European Network for Drug Allergy; AX, Amoxicillin; MDM, Minor determinant mixture; DPT, Drug provocation test; BAT, Basophil activation test; SI, stimulation index; RAST, Radioallergosorbent test; PLL, Polylysine.

A. pen. ben + Amox → 81.8% Amox  
→ 30.3% Amoxilic  
→ 6.1% Diketopiperazine  
→ 18.2% Neg

B: pen. ben + Benzilpenicil → 50% Amox  
→ 42.1% Amoxilic  
→ 50% Neg

C: pen. ben + Diketopiperazine → 50.9% Amox  
→ 29.1% Amoxilic  
→ 7.8% Diketopiperazine  
→ 50% Neg

Allergy (ENDA) for routine skin testing (8). In spite of this inclusion, skin test sensitivity in subjects with immediate allergic reactions to penicillins is not optimal, ranging from 50% to 70% (1, 2, 6, 7). This raises the question of whether the use of additional minor determinants of AX would improve the sensitivity, as was initially reported with BP (9–11).

The aim of this study, therefore, was to use well-characterized determinants of amoxicillin (8) that include amoxicillin itself, amoxicilloic acid and diketopiperazine. The purity of these determinants was assessed by HPLC, after which they were used *in vivo* by skin testing and *in vitro* by RAST inhibition and the basophil activation test to assess their value in subjects with immediate allergic reactions to amoxicillin.

## Patients and methods

### Amoxicillin minor determinants

The three amoxicillin minor determinants used in this study were AX, amoxicilloic acid, and diketopiperazine. The chemical structures are shown in Fig. 1. AX was obtained from Glaxo Smithkline Beecham (Madrid, Spain), amoxicilloic acid was prepared following the same approach as for benzylpenicilloic acid (7), and diketopiperazine was prepared according to Llins (12).

The purity of the compounds was analyzed by HPLC using a UV detector at 276 nm. In brief, samples of AX and amoxicilloic acid were dissolved in phosphate tampon pH 7 and phosphate tampon pH 7: methanol (7 : 3) for diketopiperazine to a final concentration of 2 mg/ml. Samples were applied to a HP-1090 HPLC equipped with a Krornasil 100C18 5.0 µm (250 × 3 mm) chromatographic column previously equilibrated with water/acetonitrile (95/5 containing 0.1% of trifluoroacetic acid, TFA). Samples were eluted with a linear gradient from 95/5 to 85/15 in water/acetonitrile (0.1% TPA) in 30 min. Injection volume: 1 µl; Flow: 1 ml/min.

### Patients and controls

The study included patients from four Spanish hospitals who had been diagnosed within the previous year with an immediate allergic reaction to AX using the diagnostic procedure described in the ENDA protocol (2). This consisted basically of performing skin tests with PPL, MDM, BP, and AX, and

if negative, a drug provocation test (DPT). The patients were classified into three groups: Group A, those with skin tests positive to AX and negative to PPL, MDM, and BP, and good tolerance to BP, and therefore considered to be selective reactors to AX; Group B, those with skin tests positive to at least one of the BP determinants (PPL, MDM, or BP), independently of the AX results and therefore considered to be allergic to the penicillin group; Group C, patients with negative skin tests to all determinants and a positive drug provocation test to AX. Two clinical categories were established: anaphylaxis and urticaria, as reported previously (2).

Thirty subjects with negative skin tests to PPL, MDM, BP, and AX and with good tolerance to AX were used as controls.

The study was approved by the relevant institutional review boards, and informed consent for the diagnostic procedures was obtained from the patients and controls.

### Skin test

Skin testing was carried out as described (2), using 0.03 ml of solution prepared daily. The reagents used were amoxicillin, amoxicilloic acid and diketopiperazine at different concentrations (1, 5, and 10 mg/ml).

In the skin prick tests, a wheal larger than 3 mm with a negative response to the control saline was considered positive. In the intradermal tests, the wheal area was marked initially and 20 min after testing, and an increase in diameter greater than 3 mm was considered positive.

### Basophil activation test by flow cytometry (BAT)

The BAT was performed as described, with a few modifications (13). The concentrations used for the different determinants (1.25 and 0.25 mg/ml) were chosen based on dose-response curves and cytotoxicity studies. The cells were analyzed in a FACSCalibur flow cytometer (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) by acquiring at least 1000 basophils per sample, and results were considered as positive when the stimulation index (SI), calculated as the ratio between the percentage of degranulated basophils with the different haptens and the negative control, was  $\geq 2$  to at least one of the dilutions mentioned above.

### Radioallergosorbent test inhibition

As a first step, a radioallergosorbent test (RAST) using AX conjugated to polylysine (PLL) (Sigma, St Louis, MO, USA) in the solid phase was carried out as described (14). Results were calculated as a percentage of the maximum, and samples considered positive if higher than 2.5% of label uptake, which was the mean + 2 SD of the negative control group.

In those positive sera with RAST values to AX-PLL higher than 7%, cross-inhibition studies were carried out using AX-PLL in the solid phase, as reported (15), by incubating sera from patients with amoxicillin, amoxicilloic acid, and diketopiperazine at tenfold concentrations (100, 10, 1, 0.1, and 0.01 mM). The results were expressed as percentage inhibition with respect to the noninhibited serum. Compari-

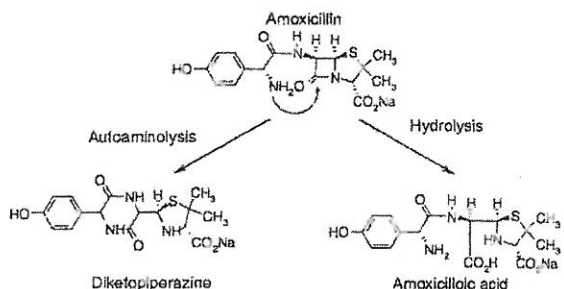


Figure 1 Chemical structure and route of formation of the amoxicillin minor determinants, amoxicilloic acid and diketopiperazine.



**Table 1** Clinical characteristics of the patients evaluated

Patient	Age	Reaction	Drug	Interval months
1A	40	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	10
2A	49	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	5
3A	64	Urticaria	Amoxicillin	9
4A	20	Urticaria	Amoxicillin	8
5A	38	Urticaria	Amoxicillin	2
6A	52	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	14
7A	33	Urticaria	Amoxicillin	6
8A	39	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	1
9A	38	Urticaria	Amoxicillin	36
10A	43	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	36
11A	31	Anaphylaxis	Amoxicillin	36
12A	58	Anaphylaxis	Amoxicillin	8
13A	27	Anaphylaxis	Amoxicillin	3
14A	60	Anaphylaxis	Amoxicillin/ Amoxicillin-clavulanic	3
15A	43	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic/ Amoxicillin	2
16A	50	Anaphylaxis	Amoxicillin	24
17A	50	Anaphylaxis	Amoxicillin	3
18A	43	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	5
19A	48	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	70
20A	58	Anaphylaxis	Amoxicillin	6
21A	48	Anaphylaxis	Amoxicillin	36
22A	34	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	5
23A	47	Anaphylaxis	Amoxicillin	84
24A	35	Anaphylaxis	Amoxicillin	4
25A	47	Anaphylaxis	Amoxicillin	12
26A	53	Anaphylaxis	Amoxicillin	2
27A	49	Anaphylaxis	Amoxicillin	6
28A	44	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	6
29A	36	Anaphylaxis	Amoxicillin	5
30A	51	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	24
31A	52	Anaphylaxis	Amoxicillin	8
32A	28	Anaphylaxis	Amoxicillin	24
33A	37	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	4
34B	14	Urticaria	Amoxicillin	132
35B	25	Urticaria	Amoxicillin-clavulanic	60
36B	25	Urticaria	Amoxicillin	8
37B	65	Urticaria	Amoxicillin-clavulanic	12
39B	34	Urticaria	Amoxicillin	60
39B	74	Urticaria	Amoxicillin	11
40B	76	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	18
41B	43	Anaphylaxis	Amoxicillin	2
42B	64	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	30
43B	67	Anaphylaxis	Amoxicillin	16
44B	56	Anaphylaxis	Amoxicillin	204
45B	53	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	36
46B	67	Urticaria	Amoxicillin	24
47B	47	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	5
48B	68	Urticaria	Amoxicillin	120
49B	48	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	24
50B	58	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	5
51B	66	Urticaria	Amoxicillin	51
52C	15	Anaphylaxis	Amoxicillin	12
53C	31	Anaphylaxis	Amoxicillin	7
54C	57	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	24

**Table 1** (Continued)

Patient	Age	Reaction	Drug	Interval months
55C	44	Anaphylaxis	Amoxicillin	5
56C	21	Anaphylaxis	Amoxicillin-clavulanic	62
57C	61	Urticaria	Amoxicillin	18
58C	59	Urticaria	Amoxicillin-clavulanic	9
59C	23	Anaphylaxis	Amoxicillin	3
60C	38	Urticaria	Amoxicillin	27
61C	42	Anaphylaxis	Amoxicillin	10

son of the inhibition capacity of the reagents was made at 50% inhibition.

### Results

The HPLC analysis showed that the AX contained 91% of AX, 5.4% of a nonidentified product, and traces of amoxicilloic acid. Amoxicilloic acid contained 88% of this product and 12% traces of a nonidentified product. Diketopiperazine contained 92% of this product and 8% of a nonidentified product. These three determinants were tested at different concentrations (10, 5, and 1 mg/ml) in the control group by prick and intradermal testing, with negative results.

The study included 61 patients (33 women) with immediate allergic reactions to AX (Table 1). Their mean age was 45.7 years (range: 14–76), and the mean time interval between the reaction and the study was 24.6 months (range: 1–204). Regarding the clinical symptoms, 44 had developed anaphylaxis, and 17 had developed urticaria. Six patients had had two episodes and the remaining patients had just one. The drugs involved in the reaction were AX ( $n = 39$ ) and AX-clavulanic acid ( $n = 24$ ).

The skin test results using classical determinants are given on the left of Table 2. Thirty-three subjects (Group A) were just positive to AX, 14 by prick, and 19 by intradermal tests. Nineteen subjects (Group B) were positive to PPL, MDM, or BP itself, independently of the AX results. In this group, eight were positive to PPL (two by prick), 14 to MDM (three by prick), seven to BP, and nine to AX (one by prick). The combination was PPL and MDM in 6; MDM in 4; MDM and BP in 3; BP in 3; PPL in 1; and PPL, MDM, and BP in 1. Ten patients (Group C) were skin test negative to all determinants and developed immediate symptoms after DPT with AX (data not shown).

Results of skin testing using AX determinants are given in the three columns assigned to new determinants in Table 2 (right). In Group A, 27 subjects (81.8%) were positive to AX (12 by prick at 10 mg/ml, seven intradermal at 10 mg/ml, and eight intradermal at 5 mg/ml), ten (30.3%) were positive to amoxicilloic acid (seven intradermal at 5 mg/ml and three intradermal at 1 mg/ml), three (9.1%) were positive to diketopiperazine (three intradermal at 10 mg/ml), and six (18.2%) were negative to all the determinants. All those who were positive to amoxicilloic acid and diketopiperazine were also positive to AX. In Group B, nine subjects (50%) were

Table 2 Skin test results with the classical and the new determinants in Group A and Group B

Skin test							
PAT	Classical determinants				New determinants		
	PPL	MDM	BP	AX	AX	AXCILLOIC	DIKETO
1A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
2A	(-)	(-)	(-)	P (+)	ID (+) (5 mg)	(-)	(-)
3A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
4A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	(-)	(-)
5A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	(-)	(-)	(-)
6A	(-)	(-)	(-)	P (+)	(-)	(-)	(-)
7A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	(-)	(-)
8A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	(-)	(-)
9A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	(-)	(-)
10A	(-)	(-)	(-)	P (+)	ID (+) (5 mg)	(-)	(-)
11A	(-)	(-)	(-)	P (+)	(-)	(-)	(-)
12A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	(-)	(-)	(-)
13A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	(-)	(-)
14A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
15A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	(-)	(-)
16A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	(-)	(-)	(-)
17A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	(-)	(-)
18A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	P (+) (10 mg)	(-)	(-)
19A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (1 mg)	ID (+) (10 mg)
20A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
21A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
22A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	(-)	(-)
23A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	(-)	(-)
24A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	(-)	(-)
25A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	(-)	(-)	(-)
26A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	(-)	(-)
27A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (5 mg)	ID (+) (10 mg)
28A	(-)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	(-)	(-)
29A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	(-)	(-)
30A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	(-)	(-)
31A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
32A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
33A	(-)	(-)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (1 mg)	ID (+) (10 mg)
34B	ID (+)	ID (+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
35B	(-)	(-)	ID (+)	ID (+)	(-)	(-)	(-)
36B	P (+)	P (+)	(-)	(-)	ID (+) (5 mg)	ID (+) (10 mg)	(-)
37B	(-)	ID (+)	ID (+)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
38B	ID (+)	ID (+)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	ID (+) (10 mg)	(-)
39B	P (+)	P (+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
40B	(-)	ID (+)	ID (+)	(-)	(-)	(-)	(-)
41B	(-)	(-)	ID (+)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	ID (+) (10 mg)	(-)
42B	ID (+)	(-)	(-)	ID (+)	ID (+) (10 mg)	(-)	(-)
43B	ID (+)	ID (+)	ID (+)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	ID (+) (10 mg)	(-)
44B	(-)	ID (+)	(-)	ID (+)	ID (+) (5 mg)	ID (+) (10 mg)	(-)
45B	(-)	ID (+)	ID (+)	ID (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (10 mg)	(-)
46B	(-)	(-)	ID (+)	(-)	(-)	(-)	(-)
47B	(-)	ID (+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
48B	ID (+)	ID (+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
49B	(-)	P (+)	(-)	P (+)	P (+) (10 mg)	ID (+) (5 mg)	(-)
50B	(-)	ID (+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
51B	ID (+)	ID (+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

PPL, Penicilloyl-polylysine; MDM, Minor determinant mixture; BP, Benzylpenicillin; AX, Amoxicillin; AXCILLOIC, Amoxicilloic; DIKETO, Diketo-piperazine; ID, Intradermal test; P, Prick test.



positive to AX (two by prick test at 10 mg/ml, three intradermal at 10 mg/ml, and four intradermal at 5 mg/ml), eight (44.4%) to amoxicilloic acid (six intradermal at 10 mg/ml and two intradermal at 5 mg/ml), none to diketopiperazine, and nine (50%) were negative to all the determinants. All those who were positive to amoxicilloic acid were also positive to AX. All those who were negative to the classical AX determinants (Group C) were also negative to the new minor AX determinants (data not shown). Patients from Groups A and B underwent further *in vitro* analysis. BAT was positive to AX in 26 patients (50.9%), to amoxicilloic acid in 15 (29.41%), and to diketopiperazine in four (7.8%). All cases that were positive to amoxicilloic acid or diketopiperazine were also positive to AX. There were no differences in BAT results between those patients with positive and negative skin tests with the new determinants in Groups A and B (data not shown). Figure 2 shows prototypes of the positive results, three from Group A and one from Group B.

RAST inhibition studies were performed in ten cases that had a sufficient RAST binding value (> 7%). Of these, seven had positive skin tests (1A, 2A, 18A, 21A, 37B, 41B, 43B) to the new determinants, and three were skin test negative (5A, 11A, and 39B). The remaining sera were not inhibited, because the RAST value was not high enough (< 7%) to do an accurate inhibition. RAST inhibition results were similar in the ten sera, independently of the skin test results. Moreover, there were no differences in the RAST inhibition results depending on the time interval between the reaction and the study. Figure 3 shows three cases from Group A and one from Group B. A parallel inhibition was obtained with AX and amoxicilloic acid in all cases in Group A, although inhibition was higher with AX, suggesting that this was the determinant

mainly recognized by the IgE antibody. No significant inhibition was obtained with diketopiperazine. Concerning Group B, a very similar inhibition was obtained with AX and amoxicilloic acid and some inhibition with diketopiperazine, indicating that a common BL structure was recognized.

## Discussion

Changes in the pattern of allergic reactions to betalactams are partly because of differences in the chemical structures involved. The most important consequence of this is that IgE now recognize different chemical structures, of which the side chain of AX is the most relevant and the best studied. As a consequence, the sensitivity of skin tests when PPL and MDM are used has changed. Studies in Spain have shown a decrease in sensitivity from 77.7% to 42.1% and 22.1% over the years (5, 6). Similar results have also been seen in other countries (7, 8, 16, 17). In the French study, for example, 46% of cases were positive to PPL and/or MDM, independently of the skin test response to the skin test response, and 14% were exclusively positive to both haptens (7). Sensitivity has been improved by including skin testing with AX, and the diagnostic approach now recommended by the ENDA is to add commercially available penicillins to the skin testing panel (2, 8). However, skin test sensitivity is still not optimal, ranging from 50% to 70%, indicating that in the presence of a clear history of allergic reaction, up to 30% of cases can have a negative skin test.

Given that AX is the culprit drug involved, the search for new determinants generated from AX could help in the diagnosis of immediate allergic reactions to this antibiotic. We found that the three determinants examined here and at the

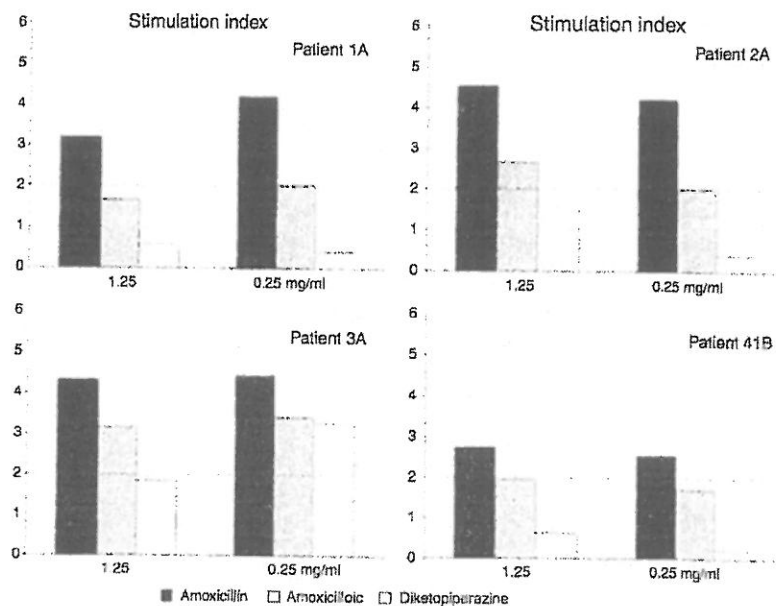
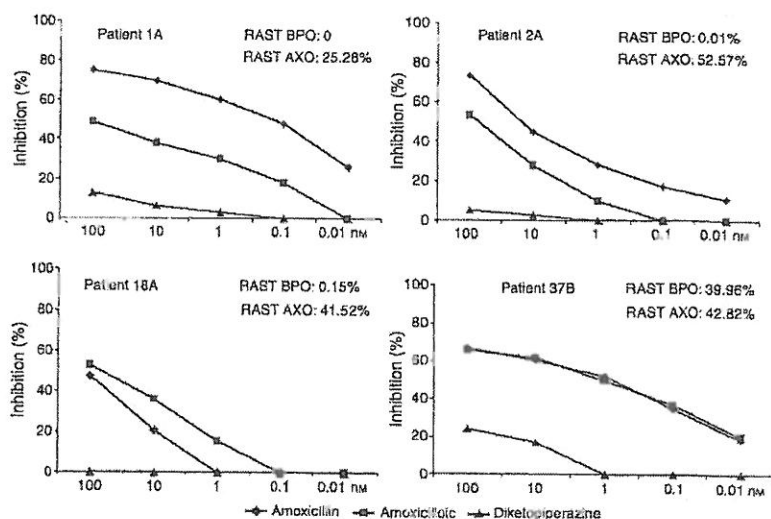


Figure 2 Basophil activation test using amoxicillin, amoxicilloic acid, and diketopiperazine, at two concentrations (1.25 and 0.25 mg/ml) in four cases, three from Group A and one from Group B.



**Figure 3** RAST inhibition assay using in the solid phase AX-PLL discs and in the fluid phase amoxicillin, amoxicilloic acid, and diketopiperazine, at tenfold concentrations in four cases, three

concentrations used (1, 5 and 10 mg/ml) were nonirritant in the control group and safe in the patient group. Analysis of the results in the three groups studied indicates that in those subjects with selective reactions to AX (Group A), 81.8% were positive to AX, 30.3% to amoxicilloic acid, and 6.1% to diketopiperazine. The reason why AX was lower at this point than in the initial evaluation was attributed to the varying time interval of the evaluation, because one of the inclusion criteria for this group was a compatible clinical history plus a positive skin test to AX. In those patients who also reacted to BP determinants (Group B), 50% were positive to AX, 44.4% were positive to amoxicilloic acid, and none to diketopiperazine. In both these groups, all the patients who were positive to amoxicilloic acid or diketopiperazine were also positive to AX, indicating that the use of these determinants did not, by themselves, contribute to improving sensitivity. This was supported by BAT and inhibition studies, as will be discussed later. Analysis of the results in Group C showed that, even though the inclusion criteria clearly required AX to be responsible for the reaction independently of a positive skin test, neither AX nor the other determinants tested induced any response.

These findings differ from those of previous reports using BP determinants in subjects allergic to penicillins, which detected that 5.12% of the patients were just positive to benzylpenicilloic acid (9), and 14% to 20% were positive to the mixture of benzylpenicilloic and benzylpenilloic acids (10, 11). However, although our Group B could be equivalent to the subjects included in these studies, the characteristics of our patients differed slightly, because, although they were also classified as allergic to penicillins, in our group, AX was the triggering agent and probably the sensitizer, although they were considered to be a cross-reacting group.

The fact that diketopiperazine is a ubiquitous substance present in nature and that it is also produced in humans (18),

from Group A and one from Group B. The upper right corner of each graph shows the RAST result using BPO-PLL and AX-PLL discs.

e.g. in thyroid hormones, might have influenced the low sensitization to this compound detected in our study. Moreover, we found no evidence of episodes of urticaria related to any known or unidentified agent in the three cases who were skin test positive to diketopiperazine.

To study the IgE recognition by these structures, we performed RAST inhibition studies and BAT assays. The RAST inhibition studies showed the best inhibition with AX and amoxicilloic acid, both greater than 50%. Diketopiperazine showed no inhibition in those cases from Group A, with very little inhibition detected in Group B. We detected no specific response to these determinants in the BAT assay.

We therefore conclude that in patients with immediate allergic reactions to amoxicillin, skin testing or *in vitro* testing with minor determinants of amoxicillin, amoxicilloic acid, and diketopiperazine does not improve the diagnosis. Further efforts are required to find new structures that can improve IgE recognition.

#### Acknowledgment

We thank Ian Johnstone for help with the English language version of the manuscript.

#### Conflict of interest

The authors have no conflict of interest concerning the data reported in this study.

#### Funding sources

Grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (07/1165), and Junta de Andalucía (197/04), and FIS-Thematic Networks and Co-operative Research Centres: RIRAAF (RD07/0064).

## References

1. Antúnez C, Martín E, Cornejo-García JA, Blanca-Lopez N, R-Pena R, Mayorga C et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other beta-lactams. *Curr Pharm Des* 2006;12: 3327-3333.
2. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:961-972.
3. Levine BB, Ovary Z. Studies of the mechanism of the formation of the penicillin antigen III. The N(D-(Benzylpenicilloyl)) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin. *G J Exp Med* 1961;114:875.
4. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969;35:445-455.
5. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Carmona MJ, Terrados S, Miranda A et al. Allergy to amoxicillin with good tolerance to other penicillins. Study of the incidence in patients allergic to betalactams. *Clin Exp Allergy* 1990;20:475-481.
6. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-856.
7. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1314-1316.
8. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64:183-193.
9. Sullivan TJ, Wodner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:171-180.
10. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:76-81.
11. Macy E, Richter PK, Falkoff R, Zeiger R. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenges in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:586-591.
12. Lins A, Vilanova B, Frau J, Muñoz F, Donoso J, Page M I. Chemical reactivity of Penicillins and Cephalosporins. Intramolecular involvement of the acyl-amido side chain. *J Org Chem* 1998;63:9052-9060.
13. Torres MJ, Padiál A, Mayorga C, Fernández T, Sánchez-Sabaté E, Cornejo-García JA et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1768-1775.
14. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodríguez JL et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System™ RAST FELA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-870.
15. Moreno F, Blanca M, Mayorga C, Terrados S, Moya MC, Perez E et al. Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108:74-81.
16. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007;62:42-46.
17. Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, Caouar H, Antegarden JE, Ieynader F et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 2008;38:921-928.
18. Prakash KR, Tang Y, Kozikowski AP, Flippen-Anderson JL, Knobloch SM, Faden AI. Synthesis and biological activity of novel neuroprotective diketopiperazines. *Bioorg Med Chem* 2002;10:3043-3048.



**Professeurs**

Pr Pascal ODOU, *chef de service*  
[pascal.odou@univ-lille2.fr](mailto:pascal.odou@univ-lille2.fr)

Pr Bertrand DECAUDIN  
[bertrand.decaudin@univ-lille2.fr](mailto:bertrand.decaudin@univ-lille2.fr)

**Maîtres de Conférences**

Dr Christine BARTHELEMY  
[christine.barthelemy@univ-lille2.fr](mailto:christine.barthelemy@univ-lille2.fr)

Dr Damien LANNOY  
[damien.lannoy@univ-lille2.fr](mailto:damien.lannoy@univ-lille2.fr)

Dr Nicolas SIMON  
[nicolas.simon@univ-lille2.fr](mailto:nicolas.simon@univ-lille2.fr)

**Assistants Hospitalo-Universitaires**

Dr Maryline DROUET  
[maryline.drouet@univ-lille2.fr](mailto:maryline.drouet@univ-lille2.fr)

Dr Stéphanie GENAY  
[stephanie.genay@univ-lille2.fr](mailto:stephanie.genay@univ-lille2.fr)

## D.E.S. de Pharmacie Hospitalière

### EXAMEN UV PREPARATIONS-CONTROLES

Année universitaire 2014-2015 – 1<sup>ère</sup> Session

Durée de l'épreuve 3 heures

Le sujet comporte 7 pages

Aucun document autorisé

Tous les sujets doivent être traités

Copie D. LANNOY (8 points)

Vous exercez au sein d'une unité de pharmacotechnie d'un CHU (activité de préparation et de contrôle).

L'ophtalmologiste vous sollicite car il souhaiterait bénéficier d'un collyre d'EDTA pour un patient.

1- Quel est l'indication de ce collyre et le mécanisme d'action ?

Il est identifié la formule suivante pour un collyre à 2,2 % m/v d'édétate disodique :

- EDTA disodique : 176 mg
- NaCl 0,9% : 3,5 mL
- Eau Pour Préparation Injectable (EPPI) : 3,9 mL
- NaHCO<sub>3</sub> 8,4% : 0,6 mL

La préparation est stable sur le plan physico-chimique 15 jours, à température dirigée +2 - +8°C.



La seule source d'approvisionnement identifiée pour la matière première "EDTA disodique" est une poudre contenue dans un pot scellé provenant du laboratoire INRESA. Les autres matières premières se présentent sous forme de poches ou de flacon de qualité injectable (de 50 mL).

Au sein de la zone à atmosphère contrôlée, vous disposez comme équipements d'une hotte à flux d'air laminaire vertical et d'une balance analytique de précision.

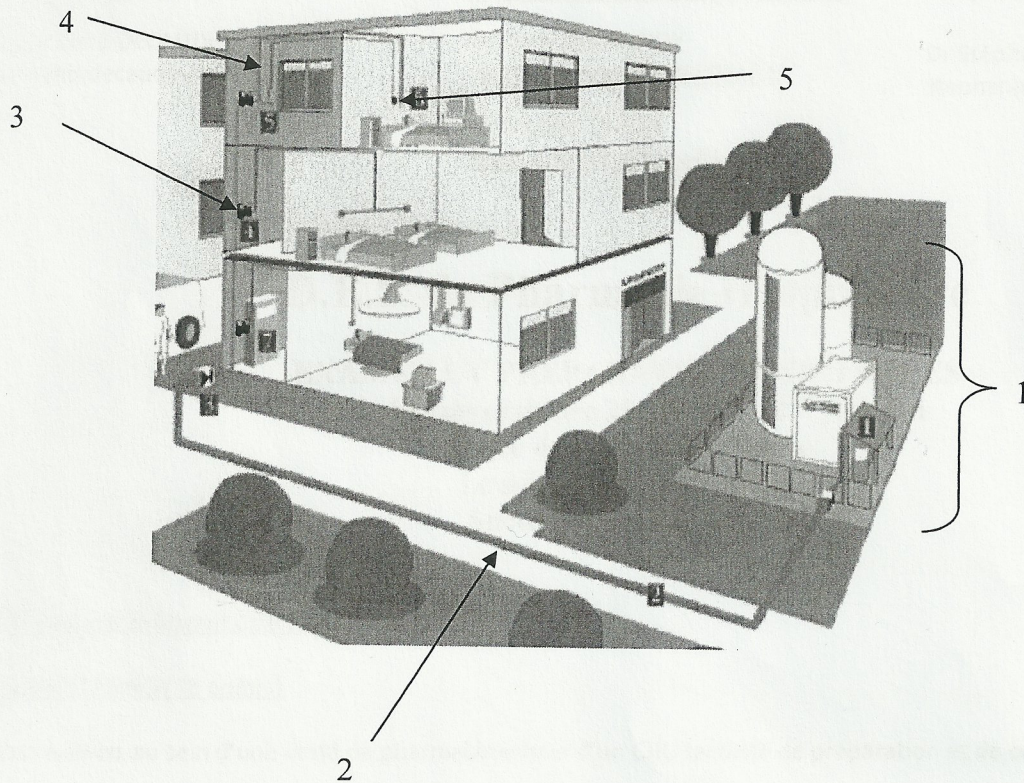
- 2- A la réception de la matière première "EDTA disodique",
  - a. décrire le circuit en termes de contrôle et les points d'attention à avoir (réception, mise en quarantaine, conditionnement, étiquetage).
  - b. Sur quel(s) document(s) pouvez vous vous appuyer pour réaliser ces éventuels contrôles et organiser le circuit ?
- 3- Proposez un procédé de préparation détaillé sous forme de fiche d'instruction, en précisant toutes les étapes, avec les lieux de réalisation des différentes étapes (pesée, préparation, conditionnement et étiquetage) et les différents dispositifs médicaux nécessaires, employés à chaque étape.
- 4- Quelle est la classe d'empoussièrement au niveau de la zone de travail sous la hotte à flux d'air laminaire ? Quelle est la classe de la pièce dans laquelle est positionnée la HFAL ? justifiez votre réponse. Quels contrôles microbiologiques environnementaux peuvent être réalisés en routine ? Quelles sont les valeurs seuils attendues ?
- 5- Quel(s) contrôle(s) peu(ven)t et doi(ven)t être effectué(s) pour permettre une libération de la préparation ?
- 6- Proposez un modèle d'étiquette.

Vous souhaitez réaliser une étude de stabilité sur cette préparation, que vous souhaitez congeler.

- 7- Quelle méthodologie mettez-vous en oeuvre pour la réalisation ?
- 8- Sur quel(s) document(s) pouvez-vous vous appuyer ?



- 1- Décrire les différentes étapes de la réception pharmaceutique d'un nouveau réseau de distribution de gaz médicaux dans un service de soins (3 gaz distribués : oxygène, air médical et vide).
- 2- Préciser à quoi correspondent les points 1 à 5 du schéma du système de distribution des gaz médicaux.





**Professeurs**

Pr Pascal ODOU, *chef de service*  
[pascal.odou@univ-lille2.fr](mailto:pascal.odou@univ-lille2.fr)

Pr Bertrand DECAUDIN  
[bertrand.decaudin@univ-lille2.fr](mailto:bertrand.decaudin@univ-lille2.fr)

**Maîtres de Conférences**

Dr Christine BARTHELEMY  
[christine.barthelemy@univ-lille2.fr](mailto:christine.barthelemy@univ-lille2.fr)

Dr Damien LANNOY  
[damien.lannoy@univ-lille2.fr](mailto:damien.lannoy@univ-lille2.fr)

Dr Nicolas SIMON  
[nicolas.simon@univ-lille2.fr](mailto:nicolas.simon@univ-lille2.fr)

Dr Stéphanie GENAY  
[stephanie.genay@univ-lille2.fr](mailto:stephanie.genay@univ-lille2.fr)

**Assistants Hospitalo-Universitaires**

Dr Bérengère DEKYNDT  
[berengere.dekyndt@univ-lille2.fr](mailto:berengere.dekyndt@univ-lille2.fr)

Dr Maxime PEREZ  
[Maxime.perez@univ-lille2.fr](mailto:Maxime.perez@univ-lille2.fr)

**DES PHARMACIE - UE Préparations Contrôles**

**Session 1**

**Le 7 mars 2017 - 14h30 à 17h30 - 11 pages**

TRAITER LES 3 QUESTIONS SUR 3 COPIES DIFFÉRENTES ; GLISSER LE FEUILLET DE QCM DANS LA COPIE D. LANNOY (QUESTION 3)  
TOUTE COPIE « QUESTION 3 - D. LANNOY » NE CONTENANT PAS LE FEUILLET DE QCM NE SERA PAS CORRIGÉE (ZERO AUX QUESTIONS 3 ET 4).

**Question 1 : 4 points (correcteur : C. Berneron)**

Décrire les différentes étapes de la réception pharmaceutique d'un nouveau réseau de distribution de gaz médicaux dans un service de soins. (3 gaz distribués : oxygène, air médical et vide).

**Question 2 : 4 points (correcteur : Pr. P. Odou)**

Dans le cadre d'un projet d'une modernisation de votre unité de préparation centralisée des injectables non cytotoxiques, le chef de service, vous demande de lui présenter une méthode pour choisir la solution la plus adaptée pour la technique d'isotechnie au sein du service. Pour répondre à cette question, il vous demande un arbre décisionnel général. Donner cet arbre décisionnel.

Au sein de l'armoire des médicaments en dotation, vous retrouvez entre autre, les spécialités suivantes, avec leur composition :

- **Valium (diazépam)** 1% solution buvable 1 ml = 30 gouttes, soit 10 mg de diazépam. (Excipients : éthanol à 96 % [Titre alcoolique : 38,62 % (v/v), soit 317 mg/ml], propylèneglycol, jaune orangé S, eau purifiée.

### Question 3 : 6 points (correcteur : D. Lannoy)

En poste dans un hôpital général, vous êtes sollicité par le chef de service et le cadre d'un service de pédiatrie, pour participer à l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse au sein du service.

- **Doliprane (paracétamol)** sans sucre 2,4% - suspension buvable (Excipients : acide malique, gomme xanthane, maltitol liquide (Lycasin), sorbitol à 70 % non cristallisable, sorbitol, acide citrique anhydre, hydroxybenzoate d'éthyle, de méthyle et de propyle (Nipasept), azorubine, eau purifiée. Arôme : fraise (butyrate d'éthyle, cis 3 hexanyl, cis 7 hexenol, propylène glycol, alcool benzylique, décalactone, vanilline))
- **Antarène (ibuprofène)** 20 mg/mL - suspension buvable (Excipients : acide citrique monohydraté, phosphate disodique dodécahydraté, carraghénates, sorbitol, polysorbate 85, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, saccharine sodique, rouge cochenille A (E 124), arôme fraise des bois, eau purifiée.

1- Parmi les spécialités citées, identifier 4 excipients potentiellement à risque en néonatalogie/pédiatrie ; préciser pour chacun son rôle dans la formulation et le risque identifié/conduite à tenir.

2- Dans les 2 suspensions, identifier les agents de suspension simples.

Le pédiatre a entendu parler, par ses collègues dans d'autres hopitaux, d'activités de « transformation de comprimés en formes buvables » réalisées dans les pharmacies, avec des excipients bases complexes.

3- Quelles sont les gammes disponibles sur le marché ? quelles sont leurs caractéristiques principales ?

Le pédiatre relate des difficultés ponctuelles (2 à 3 patients par an) avec l'amiodarone qui n'existe qu'en comprimé sécable de 200 mg, et qui nécessite fréquemment des adaptations de dose entre 20 et 60 mg, avec titration ; les mises en œuvre de traitement ne se déroulent pas en urgence.

Vous identifiez le résumé suivant, dans l'*European Journal of Hospital Pharmacy*.



<sup>1</sup>C Quilliec, <sup>1</sup>R Bellay, <sup>1</sup>F Lesourd, <sup>1</sup>PN Boivin, <sup>1</sup>MA Lester, <sup>2</sup>T Gicquel. <sup>1</sup>CHU Rennes, Pharmacy, Rennes, France; <sup>2</sup>CHU Rennes, Forensic and Toxicology Laboratory, Rennes, France

10.1136/epharm-2016-000875.472

**Background** Amiodarone is a class 3 antiarrhythmic drug with a narrow therapeutic range. Absence of a paediatric formulation means the pharmacist has to produce a magistral preparation. Laboratory data show stability for amiodarone oral suspension at 5 mg/mL in Syrspend. However, this concentration is too low for important posologies. A more concentrated suspension is necessary (20 mg/mL).

**Purpose** The aim of this study was to determine the physico-chemical stability of amiodarone oral suspension in order to have a shelf-life for the preparation of a maximum of 60 days.

**Material and methods** Three oral suspensions were prepared using amiodarone hydrochloride powder and Syrspend SF-PH4 (3 batches), packaged in amber vials to protect from light and stored at room temperature. Several parameters were studied on different days: 0, 3, 5, 8, 10, 15, 30 and 60 (n = 3): physical stability (visual inspection, osmolality measurements) and chemical stability (pH measurement, the concentration was analysed

by a liquid chromatography-high resolution-mass spectrometer (LC-HR-MS)). Data were acquired in positive full scan mode and quantification was performed by extracting the exact mass value of protonated amiodarone (646.0302 m/z). Microbiological stability was observed by the test using colony counts on media platings.

**Results** After 60 days, no variation in pH or osmolality was observed. Once again, microbiological cultures were negative. Visual inspection showed viscosity increased after 10 days. The concentrations were the same until 10 days and then decreased from day 15 (40%). However, the degradation products were not tested and this work is under way.

**Conclusion** This study showed that 20 mg/mL amiodarone oral suspension in Syrspend at room temperature was stable for at least 10 days, so it has a shelf-life of 10 days. Additional studies will be undertaken to research the causes of the stability difference with the 5 mg/mL suspension.

**References and/or Acknowledgements** European Pharmacopoeia; Good manufacturing practices; International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use; Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations, V Sautou *et al*, October 2013;74p

No conflict of interest.

- 4- Proposez-vous la réalisation de préparation magistrale ou hospitalière ? justifiez votre réponse.
- 5- Justifiez l'emploi de poudre d'amiodarone matière première pour la réalisation de la préparation, à la place de comprimé de CORDARONE 200 mg.
- 6- Pourquoi la méthode chromatographique est une méthode de choix pour la réalisation de l'étude de stabilité physico chimique ?
- 7- Quel autre élément physique/galénique aurait pu être vérifié dans le cadre de cette étude de stabilité, s'agissant d'une suspension ?
- 8- L'étiquette suivante convient elle ? pourquoi ?

Pharmacie du CH de XXX – Rue P F - 99000 XXXXX  
Solution buvable de amiodarone 5 mg/mL - 20 mg/mL (1) – flacon de verre blanc 50 mL  
Le flacon contient 200 mg – 1000 mg (1) de cordarone dans 50 mL de solution  
Préparation destinée aux enfants  
Excipients à effet notoire : sorbitol et parabènes  
Par voie orale ou entérale – lot : X4 – pér : 1 mois  
**RESPECTER LES DOSES PRESCRITES**

(1) Rayer la mention inutile

- 9- Le cadre du service, très satisfait, réceptionne les premiers flacons et propose que ses équipes utilisent les seringues IV du service, de manière à prélever le volume adéquat. Que lui dites vous ?

QCM - 24 questions (6 points) ‘

INDIQUER NUM  
TABLE :

GLISSER LE FEUILLET DE QCM DANS LA COPIE D. LANNOY (QUESTION 3)

Notation par question : zero erreur : 1 point ; une erreur : 0,5 pt ; deux erreurs : 0,2 pt

Exercice 1

Concernant le cadre de réalisation des préparations à l'hôpital, la(les) quelle(s) de ces propositions est (sont) exacte(s) ?

- Il n'est pas possible de réaliser des préparations hospitalières lorsqu'une spécialité avec une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) adaptée est disponible.
- Les exigences en termes d'habillement de l'opérateur, défini dans les Bonnes Pratiques de Préparation, sont similaires dans une ZAC de classe C et D.
- Il est possible de demander la sous-traitance des préparations, de l'ensemble des étapes ou d'une partie des étapes.
- Il n'est pas autorisé de vendre au public une préparation magistrale (dans le cadre de la rétrocession).
- Les mentions à retrouver sur l'étiquetage d'une préparation sont spécifiées en premier lieu dans l'annexe des Bonnes Pratiques de Préparation 2007.

Exercice 2

Concernant les formes destinées à traiter des pathologies oculaires, la(les) quelle(s) de ces propositions est (sont) exacte(s) ?

- Il n'est pas possible de préparer des pommades ophtalmiques dans une unité hospitalière fabriquant des collyres.
- Autant que possible, il faut favoriser l'emploi de conservateurs pour les formes multidoses, afin d'allonger la date de péremption.
- Les collyres d'amphotéricine B sont fabriqués à partir de Fungizone (forme classique) ou à partir de la forme liposomale (Ambisome), sans qu'il n'y ait de différence en termes de stabilité, d'efficacité ou de tolérance.
- Un collyre préparé peut être employé par voie intravitréenne, car devant répondre à la même monographie de la Pharmacopée Européenne.
- La préparation du bevacizumab pour injection intravitréenne consiste à réaliser une dilution au 1/100ème de la spécialité AVASTIN®.



### Exercice 3

Concernant la qualification, la(les)quelle(s) de ces affirmations est(sont) exacte(s) ?

- La qualification est définie comme l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est obtenue par la mise en oeuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise.
- La qualification de conception consiste à la vérification des plans fournisseurs/cahier des charges utilisateur
- La qualification d'installation consiste à démontrer que le matériel livré est conforme aux spécifications de l'utilisateur (sur le lieu d'implantation, installation à l'arrêt)
- La qualification opérationnelle consiste à démontrer que le matériel fonctionne conformément aux spécifications de l'utilisateur (installation en fonctionnement, hors activité)
- La qualification de performance consiste à l'installation en fonctionnement, en activité

### Exercice 4

Concernant la contamination chimique et cytotoxique, la(les)quelle(s) de ces affirmations est(sont) exacte(s) ?

- Il est retrouvé fréquemment dans les urines des IDE impliquées dans l'administration des cytotoxiques
- Les BPP prévoient la réalisation de contrôles d'environnement adaptés, de manière à valider l'absence de contamination des locaux de préparation, dans le cas des préparations dangereuses.
- Les agents à la réception des médicaments ne peuvent pas être exposés à une contamination chimique aux cytotoxiques
- Les claviers d'ordinateur ne sont pas à même de retenir d'éventuelles contaminations par cytotoxiques
- Quand les cytotoxiques sont administrés à un patient à domicile, il est retrouvé fréquemment des cytotoxiques dans les urines des membres de la famille

Exercice 5

Concernant les mesures correctives pour limiter la contamination chimique et cytotoxique, la(les)quelle(s) de ces mesure est(sont) adaptée(s) ?

- Utilisation de prises d'air pour limiter la propagation d'aérosols
- Limiter la manipulation des poches
- Utilisation des compresses au niveau des zones critiques (connexion aiguille/septum du flacon)
- Poser les seringues ou aiguilles directement sur le champ
- Changer de gant pour le manipulateur tous les 1h30 à 2h

Exercice 6

Concernant la conduite à tenir en cas d'écrasement d'un comprimé de methotrexate, la(les)quelle(s) de ces mesures est(sont) mis en oeuvre ?

- Isoler la zone contaminée
- Mettre 2 paires de gants
- Laver et décontaminer à plusieurs reprises la zone avec de l'eau de javel
- Prévoir éventuellement un masque adapté, voire des lunettes de sécurité
- Prévoir un double sac épais et un conteneur

Exercice 7

Concernant l'organisation de la cancérologie en France, la(les)quelle(s) de ces affirmations est(sont) exacte(s) ?

- Il a été défini à ce jour 4 plans cancers, dont le dernier de 2014 à 2019 qui a placé comme priorités la prévention et le dépistage des cancers
- Une autorisation demandée par l'établissement de santé est donnée par l'Agence Régionale de Santé (ARS), pour 6 ans, pour 1 ou plusieurs traitements du cancer (chirurgie des cancers ; radiothérapie ; chimiothérapie), selon des critères d'agrément définis par l'INCa, pour chacune des modalités de traitement du Cancer.
- Au niveau de l'établissement de santé il est retrouvé une fédération de cancérologie avec 1 ou plusieurs comités de cancérologie
- Les Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC) participent notamment à l'élaboration des référentiels régionaux et au lien ville hospital.
- La Ligue nationale contre le cancer, créée d'après la loi du 9 août 2004 est à la fois un organe d'expertise et un organe d'objectifs et de moyens

Exercice 8

Le(s)quel(s) de ces gaz sont des dispositifs médicaux (marquage CE) :

- Oxygène
- Dioxyde de carbone
- Protoxyde d'azote
- Air médical
- Azote

Exercice 9

Quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) selon la norme NF-EN 1089-3 :

- Les bouteilles d'oxygène ont un corps blanc et l'ogive blanche
- Les bouteilles d'air médical ont un corps blanc et l'ogive noire
- Les bouteilles de MEOPA ont un corps bleu et l'ogive bleu et blanche
- Les bouteilles de dioxyde de carbone ont le corps et l'ogive grise
- Les bouteilles de dioxyde de carbone ont le corps blanc et l'ogive grise



Exercice 10

Le réseau de distribution des gaz médicaux est constitué de :

- Une source principale
- Trois sources de secours
- Un réseau primaire et un réseau secondaire
- De Régulateurs/Détendeurs
- De canalisation en inox

Exercice 11

Concernant le contrôle des préparations, la(les)quelle(s) de ces affirmations est(sont) exacte(s) ?

- Il est possible de libérer une Matière Première à Usage Pharmaceutique émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé, pour laquelle un certificat d'analyse est fourni (daté et signé) et dont chaque contenant dispose d'un système d'inviolabilité.
- Le registre des Matières Premières à Usage Pharmaceutique est distinct des préparations terminées.
- Il est obligatoire d'échantillonner les préparations magistrales préparées pour un seul patient
- Des gélules de chlorhydrate d'amiodarone à 15 mg dont la monographie est présente au formulaire national de la Pharmacopée Française, sont préparées à la PUI. Il est nécessaire de réaliser les contrôles mentionnés dans le formulaire national.
- Un lot de 400 gélules de spironolactone 5 mg (préparation hospitalière) est réalisé au préparatoire. Toutes les informations du dossier de lot sont conformes, ainsi que les éléments de contrôle. Le pharmacien peut donc accepter la libération du lot.

Exercice 12

Un lot de 100 gélules de spironolactone 10 mg (préparation hospitalière) est réalisé au préparatoire. L'interne du laboratoire de contrôle réalise une uniformité de masse selon la monographie de la Pharmacopée 2.9.5. Il pèse le contenu de chacune des 20 gélules. Le résultat est conforme si :

- pour une masse moyenne  $\geq 300$  mg, pas plus de deux gélules s'écartent de  $\pm 7,5\%$  et aucune gélule ne s'écarte de  $\pm 15\%$ .
- pour une masse moyenne  $\geq 300$  mg, pas plus de trois gélules s'écartent de  $\pm 7,5\%$  et aucune gélule ne s'écarte de  $\pm 15\%$ .
- pour une masse moyenne  $< 300$  mg, pas plus de deux gélules s'écartent de  $\pm 10\%$  et aucune gélule ne s'écarte de  $\pm 20\%$ .
- pour une masse moyenne  $< 300$  mg, pas plus de deux gélules s'écartent de  $\pm 15\%$  et aucune gélule ne s'écarte de  $\pm 7.5\%$ .
- pour une masse moyenne  $< 300$  mg, pas plus de trois gélules s'écartent de  $\pm 10\%$  et aucune gélule ne s'écarte de  $\pm 20\%$ .

Exercice 13

*Un échantillon d'une préparation terminée non considérée comme médicament expérimental, est conservé dans une échantillothèque :*

- pendant au moins un an après la date limite d'utilisation de la préparation finie
- pendant au moins un an après la date de contrôle de la préparation finie
- pendant au moins cinq ans après la date limite d'utilisation de la préparation finie
- pendant au moins un an après la date limite d'utilisation de la matière première entrant dans la composition de la préparation et dont la péremption est la plus courte
- dans les mêmes conditions de conservation que la préparation finie

Exercice 14

*Selon les Bonnes Pratiques de Préparation, seul(s) est (sont) apte(nt) à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation et d'un échantillon de la préparation :*

- Le pharmacien
- Le responsable assurance qualité, éventuellement non pharmacien, nommé par le pharmacien chef de service de la PUI
- L'interne en pharmacie hospitalière
- L'étudiant en pharmacie en stage de 5ème année hospitalo-universitaire
- Le préparateur en pharmacie hospitalière

Exercice 15

*Un échantillon de Matière Première à Usage Pharmaceutique est conservé :*

- dans une échantillothèque pendant au moins un an après la date limite d'utilisation
- dans une échantillothèque pendant au moins un an après la date de contrôle
- dans une échantillothèque pendant au moins cinq ans après la date limite d'utilisation
- dans une échantillothèque pendant au moins cinq ans après la date de contrôle
- dans les mêmes conditions de température dirigée que la matière première



Exercice 16

Concernant les préparations injectables de chimiothérapie et leur administration, la(les)quelle(s) des ces affirmations est(sont) exacte(s) ?

- Les enceintes de préparation sont généralement les isolateurs et les hottes à flux d'air laminaire horizontal
- La carmustine est à risque d'adsorption sur les matériaux constitutifs des dispositifs médicaux
- Selon la norme NF S93-025, la compatibilité des médicaments cytotoxiques dans les diffuseurs portables doit être évaluée par le fabricant du dispositif
- L'International society of oncology pharmacy practioners (ISOPP), le groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC) et les bonnes pratiques de préparation (BPP) ont la même définition du dispositif de transfert en système clos
- Des données d'évaluation des dispositifs multibranches d'administration ont été publiées, concernant leur intérêt en termes de protection des soignants

Exercice 17

Parmi les principes actifs suivants, le(s)quel(s) ne disposent pas de spécialité adaptée à l'enfant en France ?

- Clobazam
- Spironolactone
- Carbimazole
- carvedilol
- bethanechol

Exercice 18

Parmi les affirmations suivantes, la(les)quelle(s) est exacte ?

- L'alun de potassium peut être préparée sur une paillasse pour être employé par voie intra-vésicale
- La transplantation du microbiote fécal est employée dans les récives d'infections à *Clostridium difficile*, uniquement dans le cadre d'essais cliniques pour le moment
- La chimioemolisation de doxorubicine consiste à l'administration d'une suspension préparée de doxorubicine par voie locale en utilisant des microbilles en tant que vecteur
- Le sirolimus par voie topique dans la sclérose de Bourneville est employée à une concentration et dans une formulation définie consensuellement
- Les intradermoréactions sont administrées chronologiquement, généralement à des dilutions séquentielles ( $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$  puis pur)

Exercice 19

Dans les affirmations suivantes concernant l'utilisation des rayonnements ionisants en médecine nucléaire, la(les)quelle(s) est(ont) exacte(s) :

- Les rayonnements « Beta moins » sont utilisés pour l'imagerie TEP
- Les rayonnements « gamma » sont utilisés pour des examens diagnostiques
- Les rayonnements « Beta plus » sont utilisés pour l'imagerie TEP
- Les rayonnements « Beta moins » sont souvent utilisés en Thérapie
- Les rayonnements « gamma » sont totalement atténués par l'organisme

Exercice 20

Quelle(s) est(ont) l'(es) affirmation(s) exacte(s) concernant la réglementation des médicaments radiopharmaceutiques ?

- Les radiopharmaceutiques sont considérés comme médicaments depuis 1992
- Les radiopharmaceutiques sont considérés comme médicaments depuis 1952
- La réglementation des radiopharmaceutiques s'applique aux précurseurs-trousses
- La réglementation des radiopharmaceutiques s'applique aux générateurs
- La préparation des médicaments radiopharmaceutiques n'est pas une activité de la PUI soumise à autorisation

Exercice 21

Quelle(s) est(sont) l'(es) affirmation(s) exacte(s) :

- Les origines des isotopes radioactifs utilisés en médecine nucléaire sont les cyclotrons, les générateurs et les réacteurs nucléaires
- La production d'isotopes radioactifs peut être réalisée par bombardement d'une cible par des particules chargées telles que des électrons
- L'éluion d'un générateur Molybdène-99 / Technecium-99m doit être suivi d'une chromatographie séparative pour utiliser le Technécium 99m pour le marquage des troussees.
- Il n'existe qu'un type de générateur (celui utilisant la filiation radioactive Molybdène-99 / Technecium-99m).
- L'isotope le plus utilisé pour les marquages en médecine nucléaire pour les examens diagnostique est le Tc99m

Exercice 22

Quelle(s) est(sont) l'(es) affirmation(s) exacte(s) ?

- Le marquage de vecteurs par du Tc99m se réalise dans un flacon contenant un excès de ligand et du chlorure d'étain le plus souvent
- La préparation des radiopharmaceutique doit répondre aux spécifications des Bonnes Pratiques de Préparation de 2007
- Le marquage de vecteurs par du Tc99m se réalise dans une zone à atmosphère contrôlée de classe C
- Les contrôles des radiopharmaceutiques sont délocalisés au laboratoire de contrôles de la PUI.
- Les contrôles des radiopharmaceutiques comprennent en général les contrôles organoleptiques, le contrôle du pH et la détermination de la Pureté Radiochimique.



Exercice 23

Quelle(s) est(sont) l'(es) affirmation(s) exacte(s) concernant la radioprotection ?

- La radioprotection concerne l'exposition externe, la contamination externe et interne
- Le port de gants et de masque protège de l'exposition externe
- Les principes de radioprotection sont Temps – Ecran – Distance
- La personne compétente en Radioprotection est toujours le médecin chef de service
- La dosimétrie opérationnelle (lue en temps réelle) est obligatoire pour tout le personnel travaillant dans une « zone contrôlée »

Exercice 24

Concernant le goût et son évaluation, notamment pour les formes buvables chez l'enfant, la(les)quelle(s) de ces affirmation est (sont) exacte(s) ?

- Les papilles gustatives sont responsables de 10 % de la perception du goût.
- La procédure pour aromatiser une formulation passe par la sélection du correctif par la méthode de « Wright » puis confirmation du choix définitif par la méthode dite de « Purdum »
- Pour corriger un amer tenace, on utilise un mélange d'arômes de type : caramel - café ou réglisse – menthe ou encore Anis - menthe
- Il existe des langues électroniques pour évaluer in vitro l'aromatisation des formulations liquides
- Chez un enfant de 3 ans, pour évaluer l'aromatisation d'un médicament adapté, plusieurs méthodes d'autoévaluation sont possibles, comme celle du choix forcé (présentation successive d'une paire de formulation et choix de la meilleure)

**Professeurs**

Pr Pascal ODOU, *chef de service*

[pascal.odou@univ-lille2.fr](mailto:pascal.odou@univ-lille2.fr)

Pr Bertrand DECAUDIN

[bertrand.decaudin@univ-lille2.fr](mailto:bertrand.decaudin@univ-lille2.fr)

**Maîtres de Conférences**

Dr Christine BARTHELEMY

[christine.barthelemy@univ-lille2.fr](mailto:christine.barthelemy@univ-lille2.fr)

Dr Damien LANNOY

[damien.lannoy@univ-lille2.fr](mailto:damien.lannoy@univ-lille2.fr)

Dr Nicolas SIMON

[nicolas.simon@univ-lille2.fr](mailto:nicolas.simon@univ-lille2.fr)

Dr Stéphanie GENAY

[stephanie.genay@univ-lille2.fr](mailto:stephanie.genay@univ-lille2.fr)

**Assistants Hospitalo-Universitaires**

Dr Bérengère DEKYNDT

[berengere.dekyndt@univ-lille2.fr](mailto:berengere.dekyndt@univ-lille2.fr)

Dr Maxime PEREZ

[Maxime.perez@univ-lille2.fr](mailto:Maxime.perez@univ-lille2.fr)

**DES PHARMACIE - UE Préparations Contrôles**

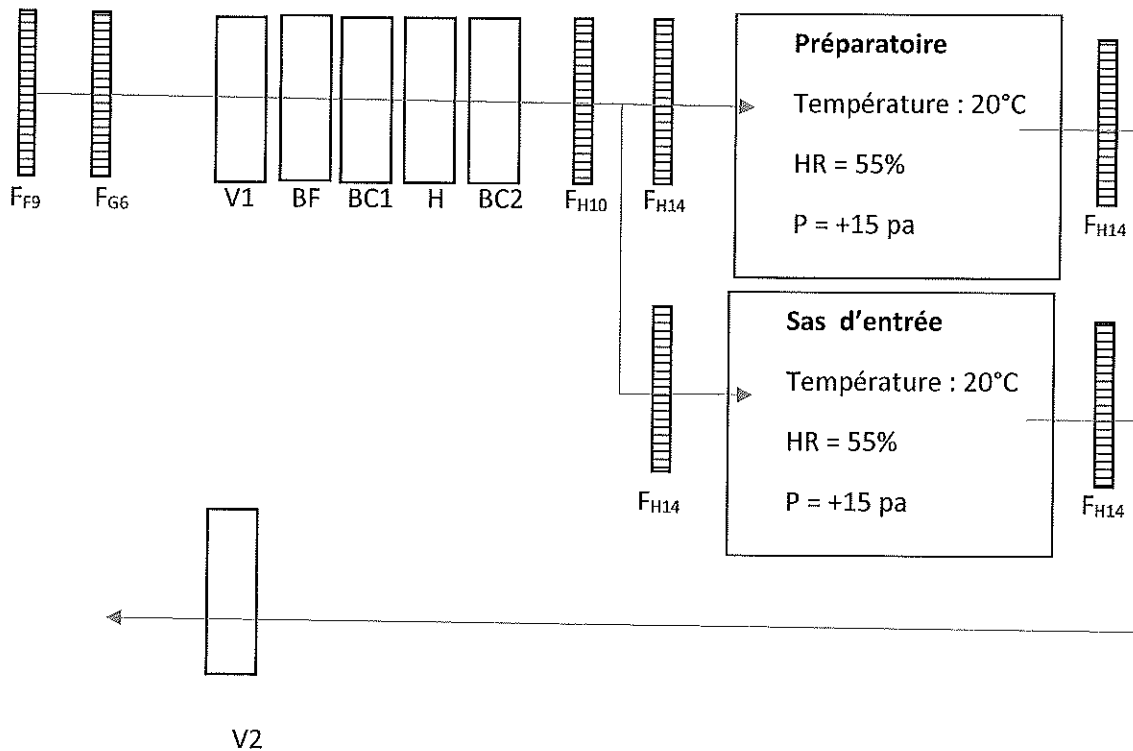
**Session 2**

**Le 26 mai 2017 - 15h à 18h - 8 pages (dont 2 pages de sujet)**

**1 copie par correcteur**

**Questions : Pr P.Oudou (10 points)**

Vous prenez un poste d'assistant dans le secteur de pharmacotechnie d'une PUI. Le pharmacien vous demande d'analyser le schéma aéraulique suivant d'une salle proposé par l'ingénieur biomédical :



Légende

F = Filtre

BF: Batterie Froide

BC : Batterie chaude

H : Humidificateur

V : ventilateur

- 1) Quels sont vos commentaires sur cette installation ? Vos répondrez en classant vos arguments en deux catégories : pour ou contre
- 2) On vous demande également d'améliorer le bilan énergétique de votre future installation dans le cadre du développement durable. Expliquez quelles modifications vous allez proposer.

**Question : D. Lannoy (10 points)**

- 1- Effectuer le résumé de l'article suivant en respectant les intitulés de paragraphe : contexte, objectif, matériels et méthodes, résultats, discussion-conclusion.  
Les instructions aux auteurs prévoient, concernant le résumé, qu' « il ne doit pas dépasser 15 lignes [...] et doit se limiter à un contenu informatif, précis et structuré quant à l'objectif, à la méthodologie et aux résultats »
- 2- Les collyres préparés dans les pharmacies hospitalières : liste exhaustive des préparations réalisées en France et indications, formulations, modalités de préparation et de contrôle.



Reçu le :  
15 septembre 2015  
Accepté le :  
26 octobre 2016

## Contrôle des préparations hospitalières et magistrales : quelles pratiques dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé<sup>☆</sup>

Quality control in hospital and compounding pharmacy preparation: Hospital pharmacy practices

C. Berge-Bouchara<sup>a,\*</sup>, M. Hergli<sup>b</sup>, E. Olivier<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Service de pharmacie - pharmacotechnie, centre hospitalier universitaire de Rouen, 76031 Rouen cedex 1, France

<sup>b</sup> Service de pharmacotechnie, centre hospitalier intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye, 78100 Saint-Germain-en-Laye, France

<sup>c</sup> Service de pharmacie - pharmacotechnie, centre hospitalier universitaire de Nantes, 44093 Nantes cedex 1, France

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

### Introduction

L'activité de pharmacotechnie au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé en France a connu une évolution importante ces dernières années, notamment en raison de la centralisation des activités de production des préparations de chimiothérapie anticancéreuse. Il existe une grande diversité de préparations (préparations magistrales ou hospitalières contenant des substances dangereuses ou non) ainsi que de formes galéniques : formes liquides, solides et semi-solides stériles ou non stériles. L'activité de la PUI se développe en lien avec les besoins des secteurs cliniques de l'établissement de santé, notamment les services de pédiatrie [1], ainsi que d'éventuels contrats de sous-traitance avec des établissements extérieurs. L'activité de production de médicaments contenant des substances dangereuses constitue un processus à haut risque tant pour le patient que pour le personnel. Concernant le risque de contamination chimique, des mesures de précaution sont mises en place comme le travail sous isolateur. En réponse au risque de contamination microbiologique, les préparations stériles sont effectuées dans des conditions d'environnement particulier (sous isolateur ou poste de sécurité microbiologique installés dans une zone à atmosphère contrôlée [ZAC]).

Dans un but de sécurisation du circuit du médicament et d'amélioration continue de la qualité, il est nécessaire de mettre en place des analyses de risques associés aux différentes étapes du circuit ainsi qu'un contrôle qualité tout au long du processus de production [2]. Les exigences fondamentales des contrôles des produits finis, en vue de leur libération pour la dispensation, sont décrites dans les bonnes pratiques de préparation (BPP) [3] et les pharmacopées française [4] et européenne [5]. La Belgique s'aligne sur les exigences de la

pharmacopée européenne alors qu'en Suisse ces exigences réglementaires sont précisées dans la pharmacopée helvétique [6] ainsi que dans les Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [7] (PICCS). Au regard de ces référentiels, les établissements s'interrogent sur la mise en application pratique et le choix des ressources matérielles et humaines adéquates. Nous rapportons ici une analyse descriptive des pratiques de contrôle des préparations réalisées au sein d'établissements de santé publics, privés ou privés à but non lucratif en France, à partir d'une enquête à laquelle ont également participé quatre PUI en Belgique et en Suisse. Cette enquête concernait à la fois l'organisation générale des contrôles ainsi que la mise en application pratique pour les préparations hospitalières et les préparations de chimiothérapie.

### Matériels et méthodes

Une enquête a été menée entre mars et mai 2013 auprès de 59 PUI d'établissements de santé en France, sélectionnées parmi la liste des PUI autorisées à réaliser des préparations hospitalières sur la base de contacts professionnels. Le questionnaire a parallèlement été adressé à l'ensemble des pharmaciens inscrits sur la liste de diffusion de l'Association pour le développement de l'Internet en pharmacie (ADIPH). Les réponses des quatre PUI belges et suisses interrogées ont également été prises en compte.

Le questionnaire a été élaboré et testé avant diffusion par trois pharmaciens en charge d'une unité de production en établissement de santé. Il a été diffusé, en première intention, via le système Google Forms permettant une saisie des réponses en ligne, et en seconde intention, par courriel. Les réponses ont été incrémentées directement sur le site web ou

saisies manuellement après réception d'une télécopie ou d'un courriel.

Cette enquête comportait, d'une part, des questions relatives à l'organisation générale de l'activité de contrôle des préparations au sein d'établissements de santé à l'exclusion des contrôles de l'environnement et des équipements, des préparations de médicaments radiopharmaceutiques ou en essai clinique. D'autre part, ont été évalués les différents contrôles pratiqués pendant et après la production des préparations hospitalières et des préparations de chimiothérapie. L'analyse a été réalisée après intégration des réponses dans un fichier Excel®.

## Résultats et discussion

Trente-cinq des 59 PUI consultées ont répondu au questionnaire, ainsi que trois PUI suisses et une en Belgique. Les établissements de santé ayant répondu au questionnaire sont répartis comme suit : centres hospitaliers, 41 % ; centres hospitaliers universitaires, 41 % ; établissements privés, 15 % ; et centres de lutte contre le cancer, 3 %.

### Organisation générale des contrôles en pharmacotechnie

Pour 51 % des PUI ( $n = 20$ ), les contrôles sont réalisés directement en zone de production alors qu'ils sont réalisés en partie ( $n = 7$ ) ou en totalité ( $n = 12$ ) dans un laboratoire de contrôle interne dans les autres PUI. Dans les BPP, le contrôle doit être réalisé par une personne possédant les qualifications requises et une expérience suffisante. Dans 17 des 19 PUI disposant d'un laboratoire de contrôle interne, un pharmacien est dédié à cette activité. L'activité de contrôle est assurée par le pharmacien responsable de production dans une des deux PUI et par un chimiste dédié dans le dernier cas.

Concernant les moyens humains dédiés à l'activité de contrôle, les réponses au questionnaire n'étaient exploitables que pour 16 PUI réalisant des contrôles analytiques. La *fig. 1* illustre le nombre d'équivalents temps plein dédiés (ETP : pharmacien, préparateur ou technicien) en fonction du nombre de contrôles effectués (données 2012). Comme attendu, le nombre d'ETP est fonction de la charge de travail ; hormis trois PUI déclarant un très faible nombre de contrôles analytiques, on retrouve un pharmacien dédié (pour 0,1 à 1 ETP dans la plupart des cas), assisté d'un ou deux préparateurs dans trois cas, et d'un à trois techniciens dans 8 cas. Il existe cependant une grande disparité dans les moyens humains d'un centre à l'autre, une PUI de CHU déclarant 8000 contrôles analytiques pour 2012 avec 5 ETP dédiés à cette activité (1 pharmacien, 2 préparateurs et 2 techniciens) alors qu'une autre PUI de CHU déclare 100 000 contrôles pour la même année avec seulement 0,2 ETP de pharmacien dédié et 1 ETP de technicien.

Tout ou partie de l'activité de contrôle est sous-traitée à un autre établissement par 9 PUI avec un contrat validé par

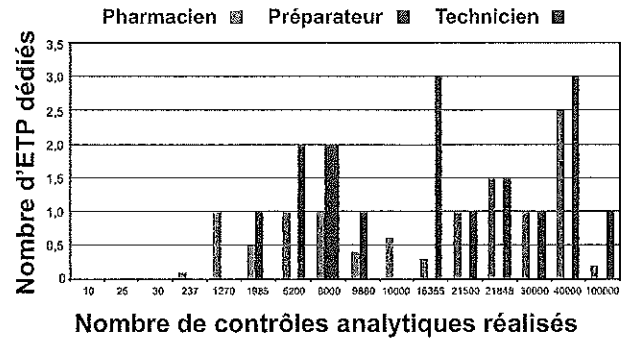


Figure 1. Nombre d'équivalents temps plein (ETP) dédiés aux contrôles dans les PUI réalisant des contrôles analytiques. Parmi les PUI ayant participé à l'enquête, 18 réalisent des contrôles analytiques, mais les réponses n'étaient exploitables que pour 16 d'entre elles. En rouge sont indiquées les PUI de centres hospitaliers-universitaires.

*Number of equivalent full-time dedicated to quality control in hospital pharmacies performing analytical controls.*

l'Agence régionale de santé dans un tiers des cas seulement. L'une d'entre elles mutualise les équipements avec un autre laboratoire de l'établissement ou l'unité de formation et de recherche des sciences pharmaceutiques. L'activité de contrôle la plus fréquemment réalisée hors PUI concerne les contrôles microbiologiques sur produits finis stériles qui sont pris en charge par le laboratoire d'hygiène hospitalière interne à l'établissement.

Une enquête présentée en 2010 au Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC) sur la sous-traitance des préparations stériles et des contrôles dresse un état des lieux de cette activité sur un échantillon de 32 établissements de santé en France [8]. Nos données sont parfaitement en accord avec les résultats de cette enquête puisque dans cette étude, seuls dix des 32 établissements interrogés, principalement des centres hospitaliers, étaient donneurs d'ordre.

Pour 41 % des PUI, la traçabilité des contrôles est partiellement ou totalement informatisée avec des applications développées localement pour la plupart. Les logiciels de traçabilité mentionnés dans l'enquête sont spécifiques ou non de l'activité. De nombreuses PUI ont élaboré des solutions « maison » à partir d'Excel mais ces outils développés en interne ne peuvent prétendre à aucune certification puisqu'ils ne permettent pas une traçabilité réelle des enregistrements. D'autres PUI utilisent les logiciels FMPro, Galaxie, Dionex Chromeleon®, Hésiode Accoss®, des logiciels « internes » (Panoramix...) ou encore des logiciels fournis avec un équipement tels que BlueNote pour le photomètre de flamme, EZstart™ pour la High Performance Liquid Chromatography (HPLC) et ABACUS pour l'automate Baxa. La gestion de l'activité de contrôle nécessite le développement d'outils informatiques adaptés, contribuant au respect des exigences réglementaires et à la sécurisation du circuit du médicament, et ce, d'autant plus que le nombre de préparations est important. Comme l'ont montré Marcel et al. [9] dans leur



étude réalisée dans quatre PUI sur la rédaction d'un cahier des charges et l'analyse des offres d'un progiciel de gestion, préparation et contrôle des préparations magistrales et hospitalières, l'informatisation aurait pu réduire de 50 à 98 % la survenue des incidents majeurs et mineurs dans les quatre PUI considérées. Selon ces auteurs, aucun outil ne semblait réellement adapté à la traçabilité de la totalité de l'activité. Cependant, l'offre logicielle est en évolution constante. Ces dernières années, la société Accoss a développé le logiciel BP'Prep qui, selon cette société, permet de sécuriser le processus de fabrication et de contrôle dans les PUI et d'assurer une traçabilité totale. Cependant aucun des établissements interrogés ne disposait d'expérience sur ce progiciel dont les fonctionnalités ne cessent d'évoluer.

### Les contrôles appliqués aux préparations hospitalières stériles et non stériles (hors chimiothérapies et nutrition parentérale)

Parmi les PUI, 46 % ( $n = 18$ ) réalisent des préparations hospitalières. Parmi celles-ci, 22 % ( $n = 4$ ) n'effectuent pas de contrôle physicochimique des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) ni des préparations hospitalières et ne sous-traitent pas cette activité contrairement aux exigences réglementaires [3]. Le contrôle des MPUP est réalisé de façon systématique par 11 % de ces PUI ( $n = 2$ ). Quant aux autres ( $n = 12$ ), elles appliquent la réglementation dans ce domaine [3]. Les équipements disponibles pour effectuer les contrôles sont variés, les plus fréquemment utilisés étant le pH-mètre et le spectrophotomètre (fig. 2).

Parmi ces PUI, 72 % ( $n = 13$ ) réalisent un dosage du principe actif sur le produit fini. Pour 56 % ( $n = 10$ ), des contrôles microbiologiques sur les produits finis stériles sont également effectués au sein d'un laboratoire d'hygiène hospitalière. Il est cependant possible que les autres PUI ne produisent pas toutes des préparations stériles.

À l'opposé, certaines équipes disposant d'équipements de contrôle analytique ont développé le contrôle qualité du produit fini en y intégrant des contrôles plus stricts que ceux requis par la Pharmacopée européenne (essais d'uniformité

de masse et de teneur) [5]. Ainsi, outre les contrôles requis, Mathaut et al. [10] vérifient sur des préparations de gélules pédiatriques l'exactitude de la teneur moyenne par rapport à la teneur attendue et le coefficient de variation des teneurs, mais ils réalisent aussi un essai d'uniformité de teneur modifié qui prend en compte la teneur théorique plutôt que la teneur moyenne et qui est donc plus strict. À partir de leur expérience, ils décrivent le caractère indispensable de l'essai de teneur car l'essai de masse n'est pas prédictif de la conformité du lot. Néanmoins faute des équipements nécessaires, seul l'essai de masse est le plus souvent réalisé.

### Les contrôles appliqués aux chimiothérapies injectables

Les 39 PUI ayant participé à l'enquête réalisent toutes des préparations de chimiothérapie et effectuent toutes des contrôles en amont de la production. Parmi elles, 95 % ( $n = 37$ ) contrôlent visuellement les spécialités et le matériel au regard de la fiche de fabrication. Dans 19 % des cas, ce contrôle est assuré seulement par la personne directement en charge de la préparation ; il est assuré par une seconde personne qualifiée qui intervient seule dans 44 % des cas ou parallèlement au manipulateur dans 33 % des cas. Enfin, 5 % des PUI ( $n = 2$ ) réalisent ce contrôle à l'aide d'une caméra ou d'une douchette. Il est à rappeler que les BPP [3] (chapitre 1.3.4) préconisent la réalisation des contrôles soit par enregistrement automatique direct sur le contenant (caméra ou douchette), soit par une seconde personne qualifiée.

La grande majorité des PUI interrogées ( $n = 34$ ) réalise également des contrôles en cours de production. Les BPP préconisent la réalisation de ces contrôles, dans la mesure du possible, par une personne différente de celle réalisant la préparation. Les contrôles doivent être enregistrés pour assurer la traçabilité. La Société française de pharmacie oncologique (SFPO) recommande pour chacune des préparations de chimiothérapie réalisées, au minimum un double contrôle qui doit être tracé et enregistré [11]. Un double contrôle visuel des volumes prélevés est assuré dans 31 PUI, mais seules 26 d'entre elles le tracent dans le dossier de lot. Il est effectué pour tout type de préparations dans 25 PUI alors que les six autres le font uniquement pour des préparations particulières (préparations pédiatriques, préparations pour administration intrathécale et préparations de faible volume) ou qui ne feront pas l'objet d'un contrôle de teneur. Il est aussi intéressant de relever que dans 54 % des PUI interrogées ( $n = 21$ ), aucun autre contrôle, de type gravimétrique ou analytique, n'est réalisé pour les préparations de chimiothérapie, mis à part le contrôle final général (réconciliation fiche de fabrication et préparation, intégrité de l'emballage...). Or si le double contrôle visuel permet bien de détecter des erreurs importantes de dosage, il n'est pas parfait et l'étude publiée par Carrez et al. [12] a montré qu'il est beaucoup moins robuste que le contrôle gravimétrique tant pour la détection d'erreurs qu'en terme de

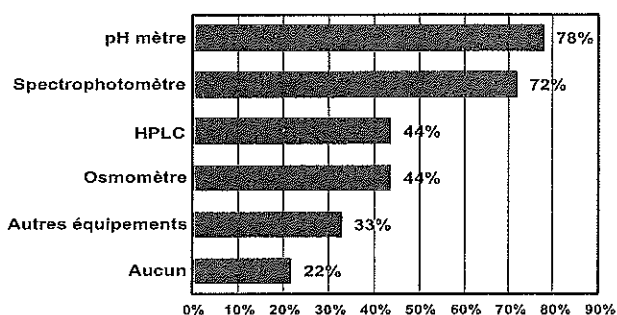


Figure 2. Équipements à disposition pour le contrôle des préparations hospitalières. Parmi les PUI ayant participé à l'enquête, seules 18 réalisent des préparations hospitalières.

*Devices available for quality control in hospital preparations.*

précision. Il peut être difficile pour l'opérateur de voir distinctement les graduations des seringues et donc de vérifier le volume exact prélevé, et il existe aussi des différences de performances entre les opérateurs. De plus, il nécessite une personne supplémentaire et il est donc difficile à mettre en place durant les périodes de garde pharmaceutique. Certaines structures se sont dotées d'un système de vidéo-assistance qui assure une traçabilité des séquences de préparation et permet le contrôle par une tierce personne à distance, facilitant ainsi l'organisation des périodes de garde pharmaceutique. Toutefois, ce système ne semble pas adapté aux cadences de production soutenues qui requièrent toujours un opérateur de contrôle [13].

Le contrôle gravimétrique est réalisé dans seulement 13 % des PUI ( $n = 5$ ). Les pesées sont réalisées sur le flacon de spécialité (avant et après prélèvement) et sur la préparation finale (avant et après dilution) dans trois PUI, alors qu'elles sont faites uniquement sur le flacon de spécialité ou la préparation finale dans les deux autres PUI, avec un intervalle de tolérance situé entre 3 et 5 %. En 2011, une enquête similaire sur les méthodes de contrôle des chimiothérapies portant sur 30 hôpitaux français avait également objectivé un pourcentage identique de 13 % pour le recours au contrôle gravimétrique [14]. Les avantages de cette méthode sont la facilité de mise en place et le faible coût. Cependant, le contrôle gravimétrique nécessite la connaissance des masses volumiques de tous les produits, qui ne sont pas toujours fournies par le laboratoire pharmaceutique. De plus, il ne permet pas d'identifier le produit.

En revanche, le contrôle gravimétrique trouve sa place dans les systèmes d'informatisation globale tel que le système Cato<sup>®</sup>. En plus du contrôle pondéral, ce système assure une vérification qualitative du produit par identification du code barre et une gestion optimisée des reliquats [13]. Cependant, sa précision doit être améliorée pour les préparations comportant une petite quantité de principe actif dans un grand volume de diluant [14].

À l'issue de la préparation, toutes les PUI assurent une réconciliation du produit fini avec la fiche de fabrication. Parmi les PUI, 95 % contrôlent en plus l'intégrité de l'emballage, et 87 % vérifient l'absence de bulles dans la tubulure. Le contrôle de l'aspect de la préparation (homogénéité, limpidité, absence de particules, absence de bulles dans les seringues) est également réalisé. Enfin, onze PUI sur 39 (28 %) réalisent un dosage sur le produit fini, mais seulement six d'entre elles sur au moins la moitié des préparations (fig. 3). Les raisons de ces différences ne sont pas réellement connues. Avec un même équipement, certaines PUI dosent la majorité de leurs préparations alors que d'autres ne dosent que quelques substances actives. Par exemple, avec l'équipement le plus utilisé dans les PUI (46 %,  $n = 5$ ; fig. 4), le spectrophotomètre Multispec<sup>®</sup> Microdom, 3 PUI dosent la majorité de leurs préparations quand une PUI ne dose que 26 à 50 % de ces préparations et la dernière de 1 à 25 % seulement. Cette technique d'analyse invasive et destructive nécessite un

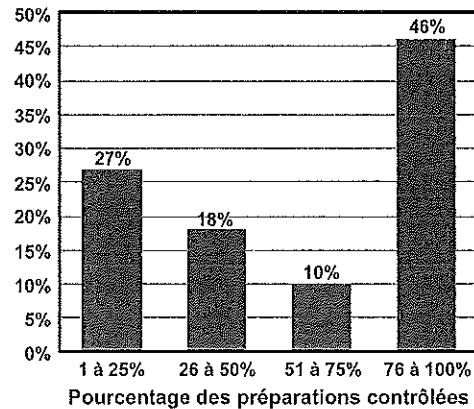


Figure 3. Proportion de préparations de chimiothérapie avec contrôle analytique dans les PUI ayant participé à l'enquête. Parmi les réponses obtenues, seules 11 PUI réalisent des contrôles analytiques sur tout ou partie des préparations de chimiothérapie.  
Percentage of chemotherapy preparations with analytical control in hospital pharmacies participating in the survey

volume important d'échantillon (au moins 1,2 mL), ce qui rend impossible le contrôle des préparations pédiatriques et des préparations en seringue ou des diffuseurs [13].

D'autres équipements analytiques sont utilisés comme l'analyseur par injection en flux continu (Raman) ou l'HPLC (fig. 4). Sur trois des sites, ces deux techniques sont combinées en un seul automate de chromatographie (Varian<sup>®</sup>), qui utilise l'injection directe dans le flux (FIA), éliminant ainsi toutes les contraintes liées à la séparation chromatographique ce qui permet un gain de productivité. Parmi ces différentes techniques, la spectrophotométrie Raman est très rapide (moins de deux minutes), non destructive et non intrusive. Cette

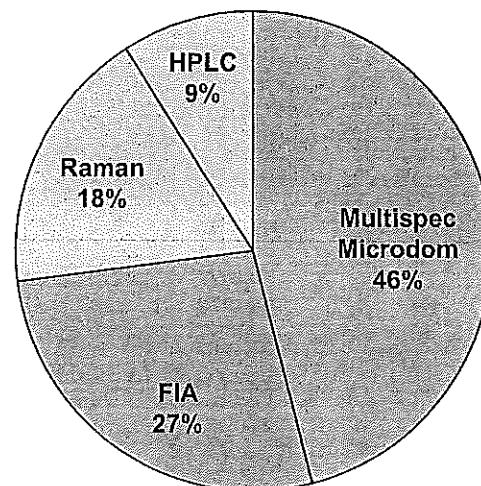


Figure 4. Équipements de contrôle analytique utilisés pour les chimiothérapies dans les PUI ayant participé à l'enquête. Parmi les réponses obtenues, seules 11 PUI réalisent des contrôles analytiques sur les préparations de chimiothérapie.  
Analytical control devices used for chemotherapy in hospital pharmacies participating in the survey.

technique qui ne nécessite pas de consommables, permet une analyse directement à travers le conditionnement primaire, garantissant une excellente protection du manipulateur. Elle est applicable à une grande diversité de préparations, y compris les préparations inaccessibles aux autres méthodes analytiques telles que les seringues ou diffuseurs [13]. Néanmoins, elle n'est pas applicable à toutes les substances actives et sa sensibilité analytique reste moins élevée que celle de l'HPLC. Le temps de développement reste cependant important, 1 à 2 semaines ouvrées en moyenne [15].

L'écart toléré pour les dosages est de  $\pm 10\%$  pour 4 PUI, ce qui est en accord avec les recommandations de la SFPO qui préconise un écart limite acceptable de  $\pm 10\%$  de la quantité théorique [11]. Par contre, six PUI tolèrent un écart de  $\pm 15\%$ . La méthode choisie doit être rapide et facile à intégrer dans la chaîne de production (proximité géographique, techniques de contrôle ultra-rapides) [13]. Sa sensibilité et sa spécificité ainsi que sa facilité d'utilisation sont aussi des critères de choix primordiaux. En outre, la technique doit être validée en suivant les recommandations de la Société française des sciences et techniques pharmaceutiques [16]. La traçabilité des résultats doit être assurée et leur qualité doit être vérifiée par le recours périodique à des contrôles internes de qualité. Les équipements utilisés sont spécifiques à l'activité dans 82 % des PUI. Pour 64 % des PUI, ils sont localisés dans l'unité de préparation des cytotoxiques, et pour 36 % dans le laboratoire de contrôle.

Les contrôles analytiques sont libératoires dans 73 % des PUI. La libération pharmaceutique est effectuée au vu du bulletin d'analyse qui contient l'identité du produit et son dosage et des résultats de l'ensemble des contrôles réalisés au cours de la production et sur le produit fini. Dans 8 des PUI concernées, en cas de non-conformité du résultat analytique, la poche est à nouveau homogénéisée, prélevée et analysée. Dans une des PUI, si le résultat n'est toujours pas conforme après trois prélèvements, la poche est détruite, une nouvelle poche est fabriquée et une analyse de cause est réalisée. L'ensemble des étapes préanalytiques, analytiques et postanalytiques (saisie de l'identité de l'échantillon, paramètres analytiques, calcul, étalonnage) est vérifiée dans toutes les PUI concernées. Si la poche doit être retirée, un nouveau prélèvement et une analyse au laboratoire de contrôle pour imputation sont effectués.

Pour les PUI qui libèrent la préparation sans attendre le résultat du contrôle analytique (27 %,  $n = 3$ ), une recherche de cause est réalisée à partir de la fiche de fabrication en cas de non-conformité du résultat et le prescripteur est prévenu afin d'adapter la prise en charge du patient.

## Conclusion

Les besoins en terme de contrôle sont réels avec notamment la préparation de formes galéniques adaptées au secteur

pédiatrique et ils seront renforcés à l'avenir avec le développement de produits injectables prêts à l'emploi (*Centralized Intravenous Additive Service [CIVAS]*) et la standardisation des chimiothérapies. Néanmoins, il existe une grande disparité des moyens en ressources humaines ou en équipements (près d'un quart des PUI sans équipements de contrôle). Or l'activité de contrôle fait appel à des compétences spécifiques que ce soit au niveau pharmaceutique ou technique, notamment sur le volet analytique où il faut être en mesure de mettre au point et de valider une méthode de dosage selon les référentiels. De plus, les réponses à ce questionnaire montrent de réels écarts entre les exigences des référentiels concernant les contrôles des préparations hospitalières et les pratiques des établissements interrogés. La réglementation actuelle en France impose la responsabilité pharmaceutique des contrôles et, si les effectifs le permettent, l'indépendance de cette activité vis-à-vis de l'activité de production. Il ressort de cette enquête que l'activité de contrôle reste placée sous l'autorité du pharmacien responsable de la préparation dans la moitié des PUI et d'un chimiste pour une des PUI. De plus, près d'un quart des PUI réalisant des préparations hospitalières n'effectuent pas de contrôle physicochimique de ces préparations et ne sous-traitent pas cette activité. Enfin, les outils informatiques de traçabilité adaptés sont peu répandus, et la traçabilité reste principalement manuelle.

À l'heure des coopérations intra- et interétablissements, il semble nécessaire de poursuivre la réflexion sur la mutualisation d'équipements spécifiques et des ressources humaines et informatiques au sein de structures spécialisées, voire sur les possibilités de sous-traitance vers des sites compétents afin de respecter les exigences réglementaires.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Remerciements

Nous tenons à remercier pour avoir pris le temps de répondre à notre questionnaire les pharmaciens des centres hospitaliers, centres de lutte contre le cancer, cliniques ou hôpitaux privés suivants : Ambert, Angers, Argenteuil, Arras, Bayeux, Berne (Suisse), Bourg-en-Bresse, Cambrai, Clermont-Ferrand, Colmar, Dieppe, Elbeuf/Louviers, Ermont, Lannion, Lausanne (Suisse), La-Roche-sur-Yon, Genève (Suisse), Liège (Belgique), Mantes-la-Jolie, Marne-la-Vallée, Metz, Nancy, Nantes, Nice, Orléans, Paris, Pessac, Poissy/Saint-Germain-en-Laye, Poitiers, Rouen, Salon-de-Provence, Sens, Strasbourg, Tours et Vannes.

## Références

- [1] Reynier JP, Durand A. Préparations à l'hôpital : un recours indispensable en pédiatrie. *Actual Pharma Hosp* 2011;7(27):35.
- [2] Kalem A, Gourio C, Baudon-Lecame M, Chedru-Legros V. Mise en place d'un système d'assurance qualité des préparations pharmaceutiques. *Pharm Hosp* 2007;42(168):18-30.
- [3] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et le Ministère de la Santé de la Jeunesse et des Sports. Bonnes

- pratiques de préparation. Bulletin Officiel. n° 2007/7bis. (accessible en ligne sur le site [social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bo0707.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bo0707.pdf), accédé le 24/01/16).
- [4] Pharmacopée Française - 1<sup>er</sup> éd. (accessible en ligne sur le site [ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preamble-index](http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preamble-index), accédé le 24/01/16).
- [5] Conseil de l'Europe - DEQM - Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé. Pharmacopée Européenne, 8<sup>e</sup> éd, 2014.
- [6] Pharmacopée Helvétique, 11<sup>e</sup> éd., Berne: Swissmedic; 2012.
- [7] PIC/S., - Pharmaceutical Inspection Convention - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to good manufacturing practice for medicinal products-PIC/S Secretariat; 2015 [accessible en ligne sur le site [picscheme.org/publication.php?id=4](http://picscheme.org/publication.php?id=4), accédé le 24/01/16].
- [8] Saliège M, Roos S, Grand A. In: Sous-traitance des préparations stériles et des contrôles, Giens; 2010 [accessible en ligne sur le site [www.gerpac.eu/spip.php?article24](http://www.gerpac.eu/spip.php?article24), accédé le 24/01/16].
- [9] Marcel J, Trigory L, Gass-Jegu F, et al. In: Acquisition d'un progiciel de gestion préparation et contrôle des préparations magistrales et hospitalières : cahier des charges et analyse des offres, Giens; 2011 [accessible en ligne sur le site [www.gerpac.eu/spip.php?article771](http://www.gerpac.eu/spip.php?article771), accédé le 24/01/16].
- [10] Mathaut S, Bordenave J, Fratta A, Benoit G. Contrôle qualité des préparations hospitalières : bilan de la production de gélules d'un hôpital pédiatrique. *Ann Pharm Fr* 2006;64(1):44-51.
- [11] Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations S.F.P.O.. Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique, 1, 2012 [accessible en ligne sur le site [www.sfpo.com/travaux-publications-sfpo/](http://www.sfpo.com/travaux-publications-sfpo/), accédé le 24/01/16].
- [12] Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. *J Oncol Pharm Pract* 2015 [Dec 3. pii: 1078155215620001].
- [13] Hé S, Lé L, Caudron E. Le contrôle des préparations d'anticancéreux. *Monit Hosp* 2013;258:19-29.
- [14] Descout J, Grignon C, Coulon S, Dauphin A. In: Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français, Giens; 2011 [accessible en ligne sur le site [www.gerpac.eu/spip.php?article733](http://www.gerpac.eu/spip.php?article733), accédé le 24/01/16].
- [15] Amin A, Merlette C, Vidal F, Troude P, Corriol O, Bourget P. La spectroscopie Raman appliquée au contrôle de qualité analytique des médicaments injectables : évaluation analytique et économique comparative vs. CLHP et UV/visible-IRTF. 15<sup>e</sup> Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, 5-7 février, 2014, Grenoble. *Pharm Hosp Clin* 2014;49(2):e23.
- [16] Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, et al. Validation des procédures analytiques quantitatives : harmonisation des démarches. Rapport d'une Commission SFSTP, STP. *Pharma Prat* 2003;13(3):101-38.