

Intérêts et limites du contrôle analytique des anticancéreux par analyse en flux couplée à une détection par barrettes de diodes.

Morice S.*(1), Meyer F.(1), D'Huart E.(1), Lider P.(1), Vigneron J.(1), Demoré B.(1)

(1) Service Pharmacie, CHRU de Nancy, Nancy, France.

*Pharmacien assistant spécialiste

Mots-clé : Contrôle analytique, anticancéreux, analyse en flux

Contexte. Au CHRU de Nancy, une méthode d'analyse en flux couplée à une détection par barrette de diodes (FIA-DAD) est utilisée en routine afin d'effectuer un contrôle libératoire des préparations injectables d'anticancéreux. Cette technique rapide et peu coûteuse nécessite une chaîne chromatographique. La colonne est remplacée par une tubulure et la phase mobile est remplacée par de l'eau ultrapure. Le délai entre la prise en charge de l'échantillon et le rendu des résultats est d'environ 3 minutes.

Objectif. L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux des difficultés analytiques et des non-conformités détectées depuis 2007.

Méthode. L'évolution des non-conformités a été analysée à l'aide des bilans d'activité de ces 10 dernières années. Une préparation est jugée conforme d'une part lorsque le spectre de l'échantillon correspond à celui de la bibliothèque et d'autre part, lorsque la concentration est comprise entre 90 et 110% de la valeur théorique.

Résultats. Au cours de l'année 2017, 166 non-conformités ont été détectées sur les 15353 préparations injectables d'anticancéreux contrôlées. Parmi celles-ci, 69 résultent d'un manque d'homogénéisation de la préparation. D'autres types de « fausses » non-conformités ont été révélés. Tout d'abord, le type de solvant utilisé est important à prendre en compte pour les molécules à très faible absorbance. Le 5-hydroxyméthylfurfural, produit de dégradation du glucose, absorbe à certaines longueurs d'onde et perturbe ainsi notamment le dosage de dérivés du platine. La composition des poches utilisées pour les préparations est également importante à considérer ; l'utilisation de poches Viaflo® peut être problématique du fait d'un relargage de caprolactame. Enfin, le contrôle par FIA-DAD a permis de déceler de graves erreurs de préparation. A titre d'exemple, le dosage d'une poche de méthotrexate a objectivé un écart de +400% par rapport à la concentration théorique. Cette erreur correspond à l'utilisation de méthotrexate à 100 mg/mL à la place des flacons à 25 mg/mL. De même, le contrôle d'une poche d'oxaliplatine a mis en évidence un mélange de 2 molécules (oxaliplatine et 5-fluorouracile).

Discussions-Conclusion. Les contrôles de routine permettent de déceler des non-conformités mais également d'améliorer certains processus de fabrication. Par exemple, les volumes morts des seringues ne sont pas négligeables pour les préparations de faibles volumes destinées à une population pédiatrique.

En conclusion, le contrôle par FIA-DAD est une technique permettant de définir le niveau de qualité de notre production et d'intercepter des erreurs majeures. Elle possède toutefois quelques limites. En effet, l'identification des anticorps monoclonaux n'est pas réalisable. Enfin, certaines préparations ne peuvent pas être contrôlées car le prélèvement est impossible (diffuseurs, seringues de faibles volumes).