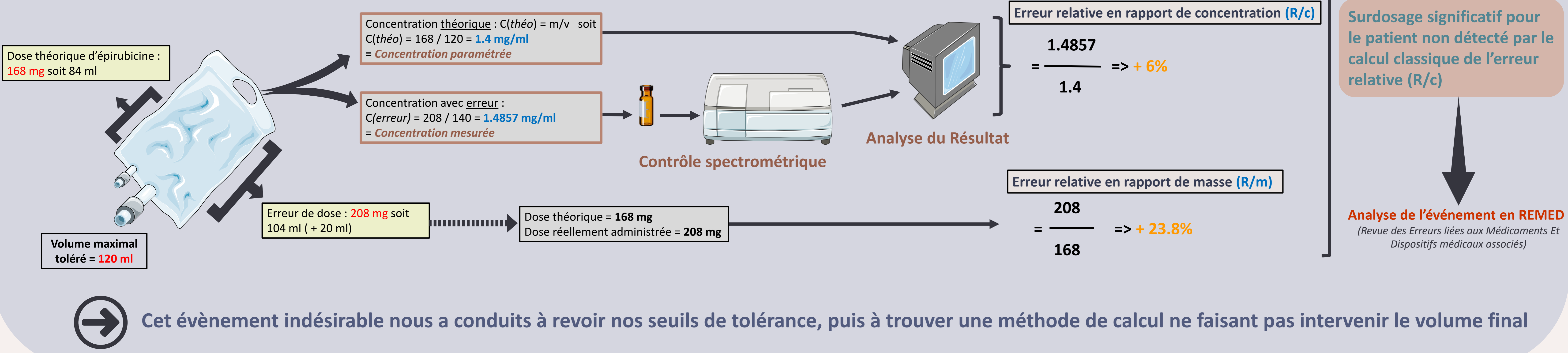


Introduction :

Les préparations de cytotoxiques réalisées au sein de notre unité de préparation font l'objet d'un contrôle par spectrométrie UV-visible/IR. Lors d'une erreur de fabrication sur une poche d'épirubicine (surplus de volume de 20 ml, soit 40 mg en plus de la dose théorique de 168 mg), le contrôle analytique n'a pas relevé de non-conformité (NC). Le résultat rendu était de +6,0% au lieu de +23,8%. L'analyse de l'erreur a montré que la modification de volume liée à l'erreur de dose entraîne une modification du volume final de la préparation ce qui fausse l'interprétation du résultat.

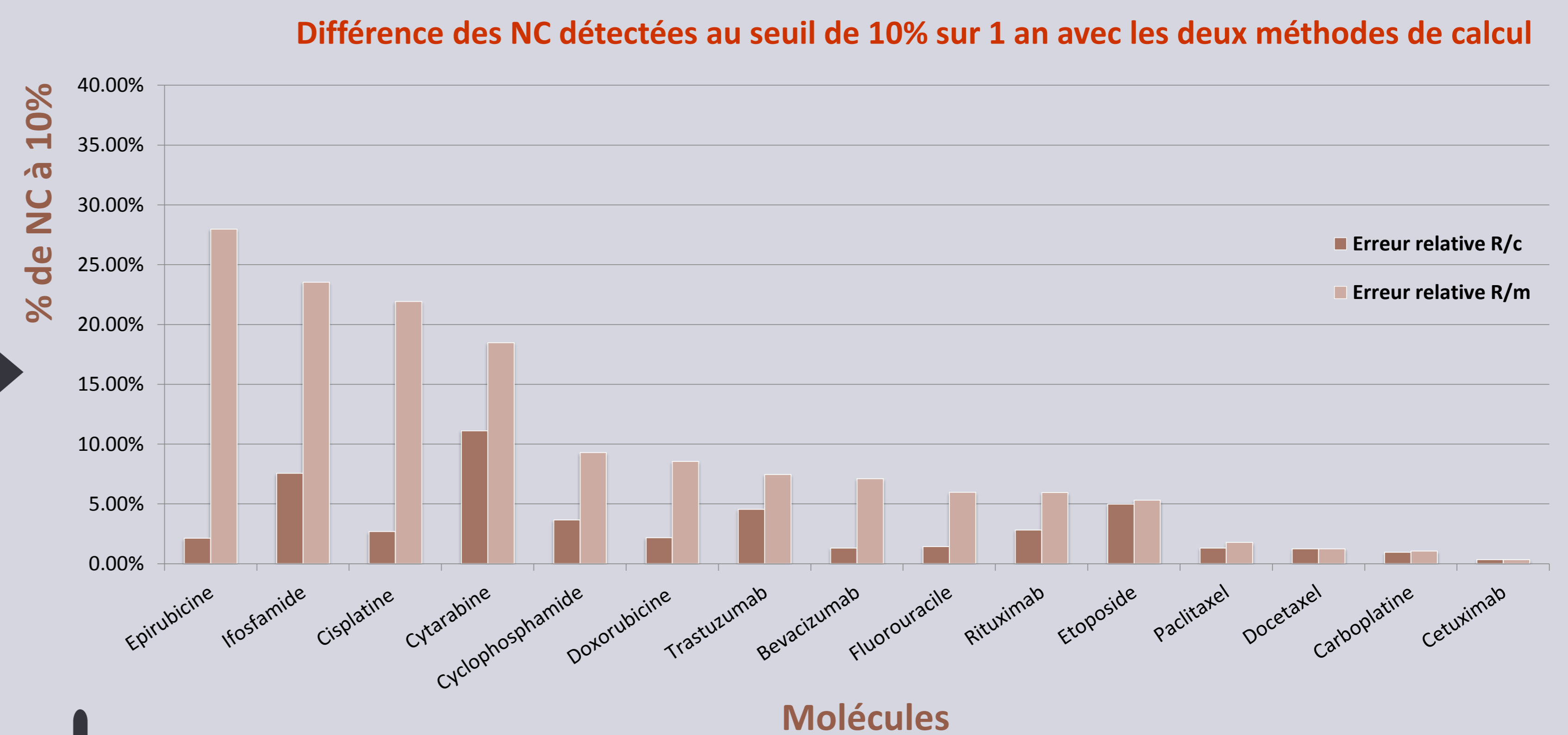


Matériel et méthodes :

- Elaboration d'une formule mathématique traduisant l'erreur relative - initialement calculée en rapport de concentrations (R/c) - en rapport de masses (R/m)
- Application rétrospective de la formule sur l'ensemble des contrôles réalisés depuis un an sur l'unité
- Comparaison des résultats obtenus avec ceux déterminés antérieurement par le calcul du R/c au seuil de tolérance de +/- 10% recommandé par la SFPO
- Diffusion d'un questionnaire portant sur le contrôle analytique des préparations de cytotoxiques aux membres de l'ADIPH

Résultats : 15 404 analyses ont été effectuées en 1 an pour les 16 molécules contrôlées dans l'unité. La comparaison des résultats obtenus avec les deux méthodes de calcul révèle une grande variabilité en fonction des molécules dosées :

Molécules	Nombre d'analyses / an	% de NC obtenues par le calcul de l'erreur relative R/c	% de NC obtenues par le calcul de l'erreur relative R/m
Epirubicine	851	2.12%	27.97%
Cisplatine	447	2.68%	21.92%
Ifosfamide	119	7.56%	23.53%
Cytarabine	883	11.11%	18.48%
Cyclophosphamide	1067	3.66%	9.28%
Doxorubicine	784	2.17%	8.55%
Trastuzumab	1826	4.55%	7.45%
Bevacizumab	1070	1.31%	7.10%
Fluorouracile	1675	1.43%	5.97%
Rituximab	1394	2.80%	5.95%
Etoposide	716	4.98%	5.31%
Paclitaxel	2152	1.30%	1.77%
Docétaxel	799	1.25%	1.25%
Carboplatine	952	0.95%	1.05%
Cetuximab	290	0.34%	0.34%



⚠ Certaines molécules comme l'épirubicine ou le cisplatine présentent des différences significatives en termes de NC

Calculs :

$$\text{Erreur de dose} = \frac{V_{\text{final}} \times C_{\text{théo}} \times C_{\text{méd}} \times (ER+1) - C_{\text{théo}} \times (ER+1) \times M_{\text{méd}}}{C_{\text{méd}} - C_{\text{théo}} \times (ER+1)}$$

- Erreur de dose: Dose mesurée (mg)
- Cthéo : Concentration du médicament dans la solution diluée en poche (mg/ml)
- ER : Erreur relative R/c (%)
- Mméd : Dose prescrite (mg)
- Cméd : Concentration du médicament dans le flacon de spécialité (mg/ml)
- Vfinal: Volume final corrigé de la préparation (ml)

Application en routine :

- Intégration de la nouvelle méthode de calcul au tableau d'interprétation des résultats
- Analyse au seuil de 10% avec le R/m
- Re-contrôle systématique des non-conformités observées

Résultats préliminaire du questionnaire
(n=6)



- ➔ Pas d'adaptation du seuil de tolérance en fonction des molécules
- ➔ Pourcentage d'erreur calculé avec la formule du R/c

Discussion/Conclusion :

Certaines variables de préparation telles que le volume de purge du perfuseur ou le sur-remplissage des poches de solvant expliquent en partie l'utilisation d'un seuil de tolérance lors des dosages. Néanmoins, le calcul classique de l'erreur relative en R/c ne permet pas systématiquement de détecter un surdosage significatif avec les seuils usuels. Pour certaines molécules comme l'épirubicine, la modification du volume final peut masquer une erreur de dose. Il est important de les identifier pour adapter la technique de calcul ou envisager une autre méthode de contrôle pour éviter de nombreuses ré-analyses. La formule développée ici permet d'augmenter le seuil de détection de ce type d'erreur et participe donc à sécuriser le circuit de préparation des cytotoxiques.