

Mise en place de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du bevacizumab (BVZ) dans une pharmacie hospitalière : validation de l'essai de stérilité

AL. Yailian¹, J. Boisrame¹, P. Cassier³, P. Doucey¹, C. De Bastiani¹, B. Ducarre¹, M. Lenfant¹,
D. Salmon^{1,2}, E. Diouf¹, L. Roussel-Berlier¹, F. Pirot^{1,2}, C. Pivot¹



annelaureyailian@gmail.com

¹Service Pharmaceutique, Plateforme FRIPHARM, Groupement Hospitalier Centre, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

²Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle, UMR 5305, Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard Lyon 1

³Laboratoire de biologie de l'environnement, Groupement Hospitalier Centre, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Contexte

Pour valider les essais de stérilité, la Pharmacopée Européenne impose de vérifier la filtrabilité, la fertilité et la stérilité des milieux utilisés. L'essai de fertilité est primordial du fait d'une possible interférence entre molécules actives, excipients et constituants des milieux (e.g., inhibition de croissance bactérienne, instabilité physico-chimique). La RTU récente du BVZ exige de contrôler la stérilité des seringues à l'issue du remplissage. Cependant, il n'existe, a priori, aucune donnée sur la fertilité des milieux de culture en présence de BVZ 25 mg/mL.

Objectifs

L'objectif de ce travail était d'étudier la faisabilité d'essais de stérilité du BVZ par filtration sur membrane. Ainsi, des essais de fertilité de milieux de culture ont été effectués pour valider l'absence d'interférence dans la préparation de BVZ (e.g., polysorbate 20).

Méthode

La granulométrie du BVZ a été déterminée pour valider la filtrabilité de l'anticorps après dilution. L'essai de fertilité des milieux de culture (trycose-soja et thioglycolate) en présence ou non de BVZ a été effectué avec 6 souches calibrées à 30 UFC de bactéries anaérobies (*Clostridium sporogenes*), aérobies (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*), levures et moisissures (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*). Ainsi, 6 flacons correspondaient au témoin positif (souche + milieu) et 6 flacons correspondaient au test (souche + milieu + BVZ). Après filtration, les flacons ont été incubés entre 30-35°C ou 20-25°C pendant 5 jours.

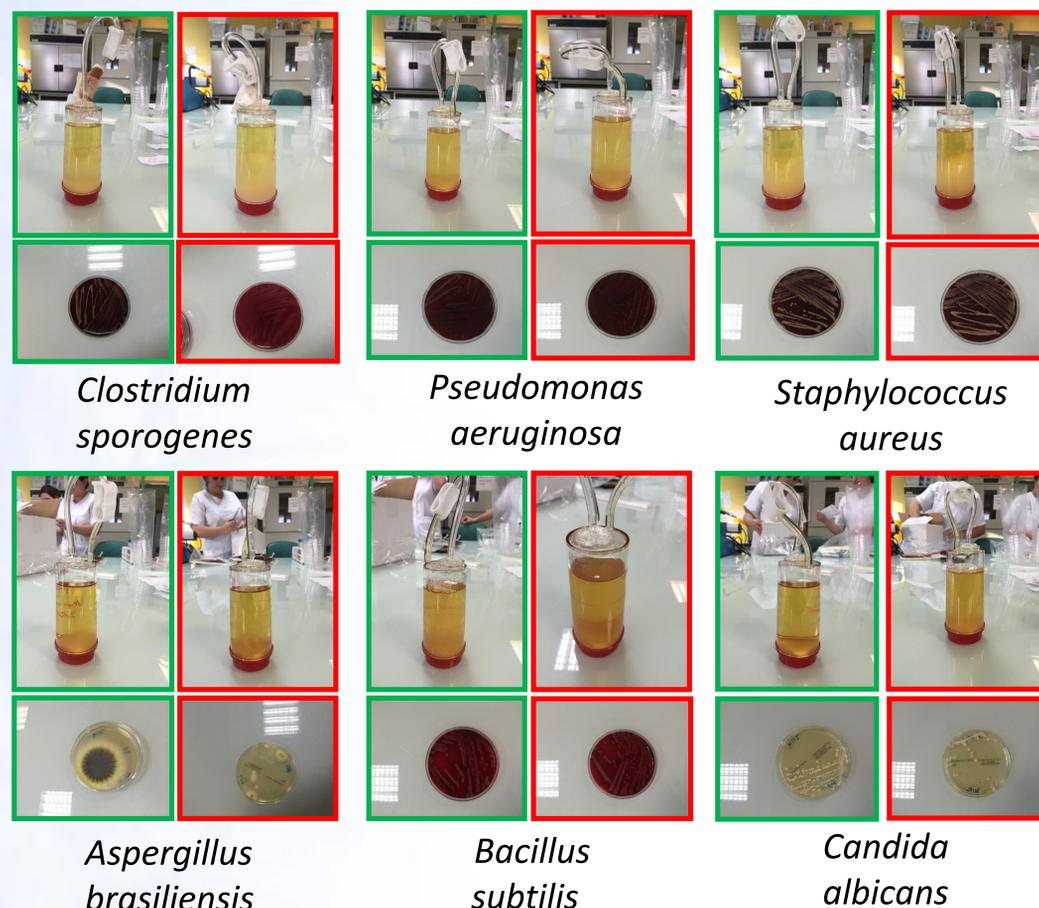
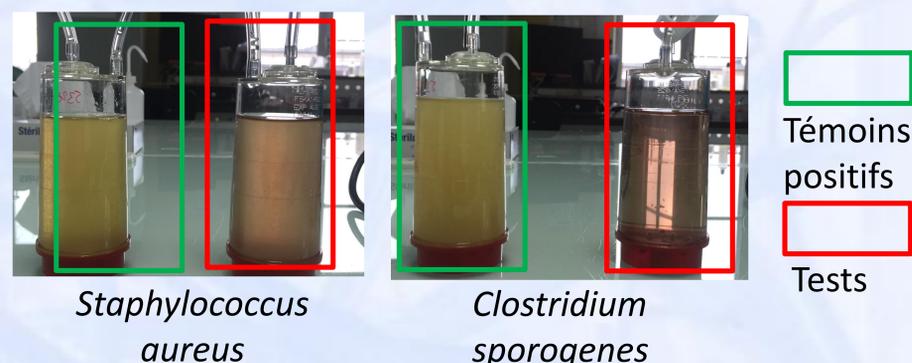
Résultats

La taille du BVZ (15.4 ± 0.30 nm) était compatible avec une filtration sur membrane à 0.22 μ m.

Après 48h d'incubation, une culture positive a été observée pour les 12 flacons (témoins positifs + tests).

Un repiquage des milieux sur gélose a confirmé une croissance microbienne sans contamination extérieure liée à la manipulation.

L'unique différence portait sur l'aspect de la croissance bactérienne de 2 flacons tests (*Staphylococcus aureus* et *Clostridium sporogenes*) par rapport aux témoins positifs après 48h, différence non visible après 5 jours.



Conclusion

La présence de BVZ dans des milieux usuels de culture bactérienne et fongique n'inhibe pas la prolifération microbienne. En conséquence, une éventuelle contamination de la préparation pourra être détectée lors de la réalisation du test de stérilité. Par ailleurs, une nouvelle technologie de détection rapide et ultrasensible des contaminations microbiennes est à l'étude dans notre établissement pour une libération rapide des lots.