

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2016

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

et

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 Octobre 2016 à POITIERS

par Madame LAPLACE Marie

<u>Performance de l'outil DRUGCAM®</u> <u>en activité réelle de production par la simulation</u>

Composition du jury :

Président : Monsieur le Docteur DUPUIS Antoine

Membres : Monsieur le Professeur LAGARCE Frédéric
Monsieur le Docteur ROCHARD Eric

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur LE FRANC Benoit



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christina, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maitres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE
Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAFAARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGORD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie – virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphanie
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie – virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

*A Monsieur **Antoine DUPUIS**,*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez témoigné pour ce travail en acceptant de le juger. En souvenirs de mon passage au CHU de Poitiers, je vous prie de trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

*A Monsieur le Professeur **Frédéric LAGARCE**,*

Vous avez accepté d'apporter vos connaissances au jugement de ce travail et je vous en remercie. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

*A Monsieur **Eric ROCHARD**,*

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous m'avez accueillie lors de ma première année d'internat et m'avez fait découvrir mon futur métier.

Veillez croire en l'expression de mon respect et ma reconnaissance les plus sincères.

*A **Benoit LE FRANC**,*

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse commencée il y a plus d'un an. Je te remercie pour ta disponibilité et ta patience tout au long de ce travail. Ta bienveillance, tes encouragements et ton aide enrichissante m'a permis d'arriver au bout de ce projet.

En espérant que ce travail ne soit que le début d'autres collaborations.

A ma famille,

Voici le point final de toutes ces années d'études et des...déménagements ! Merci pour votre soutien, votre amour inconditionnel et tout ce que vous m'apportez.

Papa, Martine, il est temps de penser à vous maintenant...

Ju et Leni, Céline, merci pour tous nos moments passés ensemble, vous êtes mes repères.

(Et à Jérôme Tarayre aussi quand même!)

A Léa et Zoe, nos deux petits rayons de soleil.

A toute l'équipe de la Pharmacie de La Rochelle,

Aux préparateurs de l'URC, pour les 600 fois où j'ai dû vous embêter ! Merci infiniment d'avoir accepté de jouer le jeu dans la bonne humeur et de m'avoir toujours soutenu (et même sans savoir ce qu'il se tramait !). Sans vous ce travail n'aurait pas été possible.

A tous les pharmaciens, Marie Annick, Capucine, Mathilde, Benoit D., Fred, Isabelle et Mr Cante. Je ne pouvais pas espérer meilleures conditions pour réaliser cette thèse. Je remercie chacun d'entre vous pour vos précieux conseils, votre soutien et votre gentillesse.

C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés et sachez que je suis très heureuse de pouvoir continuer avec vous ces deux prochaines années.

Je remercie particulièrement Amandine pour ta relecture et ton œil de lynx et Eric, pour beaucoup de choses mais surtout pour le temps que vous avez accordé à mon travail. Je me souviendrais longtemps des sessions de statistiques !

A tous les préparateurs et agents, merci pour votre accueil au sein de la pharmacie.

A mes co-internes croisés ces quatre dernières années,

L'équipe de Poitiers pour ce PharmaBoyard mémorable lors de la revue des patrons (Astrid, Fabien, François, JB, Vivien, Fanny, Delphine, ma petite Anne-So)

Christo et Marley pour nos moments à l'internat et les «expat» de L.A., Edouard et Vaness.

Dono (Charlyboy, Mr Le Ministre...) pour cette sacrée année 2015 à LR et Elise pour mon dernier semestre : vous avez été des co-internes en or, sans votre aide, je n'aurais pas pu réaliser mes tests.

A la team RCP, Julie, Léna et Marie. Vous avez rendu ce semestre studieux tellement plus léger avec nos soirées RCP...Je suis heureuse de continuer la route avec vous.

A Aurélie et Pauline,

Comment vous remercier pour ces quatre années ? Des voyages, 2 ans de coloc, des foudres et des pleurs ! Merci de m'avoir supporté et d'avoir toujours été présentes dans les coups durs comme pour les bons moments. En espérant que nos week-ends FA soient encore nombreux !

A l'équipe pharma Bordeaux,

Astrid, Dodo, Fofi et Clèm, Marion et Romain, Léa, Gaetan...en souvenirs de nos années pharma et des heureux événements à venir. Merci d'être toujours là !

Anja, Sam et Arnaud, pour toutes ces heures sur nos bouquins à réviser l'internat et où on s'imaginait passer notre thèse !

A celles de toujours,

Julie, Pauline, Anouck, Julie et Cécile...malgré la distance et les chemins différents que nous avons pris, je suis heureuse de pouvoir vous retrouver et me rendre compte que rien n'a changé même après 20 ans.

Ma sœur de cœur, 3 ans après toi, c'est à mon tour ! Merci pour tes précieux conseils et ton soutien.

A ceux partis beaucoup trop tôt,

A Toi, ma bonne étoile.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	15
I. CONTEXTE.....	16
I.1. Rappel des Bonnes Pratiques de Préparation	16
I.2. Les différentes méthodes de contrôle des préparations cytotoxiques	17
I.2.1. Les contrôles en cours de production	18
I.2.2. Les contrôles post production	21
I.2.3. Les contrôles en cours et en post production	26
I.2.4. Aspect financier	28
I.2.5. Synthèse	29
I.3. L'URC au sein du Groupe Hospitalier de La Rochelle Ré Aunis	33
I.3.1. Organisation	33
I.3.2. Contexte : notre activité	33
I.3.3. La certification ISO 9001 et déclarations de non-conformités	35
I.4. L'outil de contrôle DRUGCAM®	37
I.4.1. Principe	37
I.4.2. Performance	43
I.4.3. Avantages et inconvénients	44
I.4.4. Analyse des non-conformités à l'URC	46
I.5. La simulation	49
I.5.1. Définition	49
I.5.2. La simulation en santé : Comment ? Pourquoi ? Pour qui ?	50
I.5.3. La simulation : un concept appliqué à notre activité.	51
I.5.4. Avantages et inconvénients de l'utilisation de la simulation	52
II. OBJECTIFS	54
III. METHODOLOGIE	55
III.1. Evaluation de la performance de DRUGCAM®	55
III.1.1. Choix de la méthodologie : les différentes hypothèses.	55
III.1.2. Les différents paramètres	58
III.2. Les causes des erreurs	60
III.2.1. Les interruptions de tâches	60
III.2.2. Sondage auprès des préparateurs	62
III.3. La méthode	63
III.3.1. Principe	63
III.3.2. Matériels	64
III.3.3. Application	69
IV. LES RESULTATS	72
IV.1. Premier objectif : taux d'erreurs des méthodes de contrôle	72
IV.1.1. Le contrôle visuel humain	72
IV.1.2. DRUGCAM®	74
IV.1.3. Comparaison des deux méthodes de contrôle.	75
IV.2. Second objectif : les facteurs influents	76
IV.2.1. Volume d'activité	76
IV.2.2. Effet opérateur	79
IV.2.3. Effet seringue	80
IV.2.4. Perturbations	83

V. DISCUSSION.....	86
V.1. La performance de DRUGCAM®	86
V.2. Les données de la littérature	87
V.3. Facteurs influents et interruptions de tâches	89
V.4. Les biais de notre étude	91
VI. LES PERSPECTIVES.....	92
VI.1. Comprendre pour améliorer le processus de fabrication	93
VI.2. Travailler en équipe	93
VI.3. Agir sur les sources de l'interruption de tâches	93
CONCLUSION	95
ANNEXES	96
BIBLIOGRAPHIE.....	108
RESUME.....	113

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Les différentes méthodes de contrôle, en cours de production et/ou en post-production	17
Figure 2 : Double contrôle visuel lors d'une préparation	19
Figure 3 : Principe d'utilisation du logiciel CATO®	19
Figure 4 : Le système MULTISPEC® au CHU de Lyon.....	23
Figure 5 : QC PREP+® au CHU de Toulouse	25
Figure 6 : L'appareil DRUGLOG® et sa cuvette de mesure.....	26
Figure 7 : Attribution des notes globale à chaque type de contrôle selon la méthode du CH de Versailles	31
Figure 8 : Nombre de préparations de cytotoxiques par année entre 2012 et juin 2016	34
Figure 9 : Evolution des non conformités, FAQ et réclamations clients depuis 2011	36
Figure 10 : Le module « Assist » et le module « Control » de DRUGCAM®	38
Figure 11 : Module DRUGCAM® ASSIST, file d'attente des préparations.....	39
Figure 12 : Module DRUGCAM® ASSIST, scénario d'une préparation d'Erbix® en cours.....	40
Figure 13 : Module DRUGCAM® CONTROL, suivi des préparations.....	41
Figure 14 : Module DRUGCAM® CONTROL, étape de la validation de la conformité de la préparation.....	42
Figure 15 : Module DRUGCAM® CONTROL, étape du contrôle libératoire par le pharmacien	42
Figure 16 : Récapitulatif des étapes du circuit des chimiothérapies : de la prescription à la dispensation	43
Figure 17 : Taux moyen d'erreurs arrêtées par les deux méthodes	47
Figure 18 : Répartition des erreurs de volume (sous dosage et surdosage)	48
Figure 19 : Schéma des tests	56
Figure 20 : Module de simulation de DRUGCAM® permettant la reconnaissance du volume d'une seringue	57
Figure 21 : Nombres de préparations par tranche horaire du 15 juin 2015 au 10 juillet 2015	59
Figure 22 : Nombre de chimiothérapies fabriquées à l'aide de DRUGCAM® entre 11h30 et 12h30 en juillet 2015, deux postes de travail en activité	59
Figure 23 : Photographie des seringues	64

Figure 24 : Photographie des seringues en cours de fabrication.....	66
Figure 25 : Photographie des seringues numérotées	67
Figure 26 : Les différentes étapes des sessions de test	71
Figure 27 : Répartition des erreurs de volumes commises par le double contrôle visuel	73
Figure 28 : Répartition des erreurs commises par le contrôle visuel et DRUGCAM®	75
Figure 29 : Taux d'erreur en fonction du modèle de seringue présentée	81
Figure 30 : Répartition du remplissage des seringues utilisées pour les tests	82
Figure 31 : Données sur les interruptions de tâches et les erreurs médicamenteuses.....	92

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des coûts en fonction de la méthode de contrôle	29
Tableau 2 : Comparatif des méthodes de contrôle.....	32
Tableau 3 : Evolution mensuelle du nombre de chimiothérapies depuis 2012	34
Tableau 4 : Non conformités enregistrées en fonction de l'activité.....	36
Tableau 5 : Exemple de scenario méthodologie n°1.....	55
Tableau 6 : Résultats du sondage des préparateurs	63
Tableau 7 : Récapitulatif des volumes des seringues	65
Tableau 8 : Attribution du numéro pour chaque volume de seringue	67
Tableau 9 : Données brutes des tests	74
Tableau 10 : Récapitulatif des données sur trente jours de test en fonction du niveau d'activité.....	77
Tableau 11 : Répartition des erreurs en fonction du niveau d'activité de production.....	78
Tableau 12 : Répartition des erreurs en fonction du jour de la semaine	78
Tableau 13 : Répartition des erreurs en fonction de l'horaire.....	79
Tableau 14 : Taux d'erreur en fonction des préparateurs	79
Tableau 15: Répartition des erreurs en fonction de la présence ou non de perturbation	83
Tableau 16 : Répartition des erreurs en fonction des perturbations observées pendant les tests	84
Tableau 17 : Récapitulatif des résultats statistiques pour les facteurs influents	85

LISTE DES ABREVIATIONS

- AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
- APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
- ASHP : American Society of Health-system Pharmacists
- BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
- CCM : Chromatographie sur Couche Mince
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- ETP : Equivalent Temps Plein
- FAQ : Fiche d'Amélioration Qualité
- FIA : Analyse par Injection en Flux continu
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HUG : Hôpitaux Universitaire de Genève
- INCa : Institut National du Cancer
- IR : Infra-Rouge
- ISO : International Organization of Standardization
- MLR : Multiple Linear Regression
- NC : Non-Conformité
- PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- URC : Unité de Reconstitution des Cytotoxiques
- UV : Ultra-Violet
- ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Avec la radiothérapie, la chirurgie et de l'immunothérapie, les chimiothérapies orales et injectables sont des préparations médicamenteuses faisant partie de l'arsenal thérapeutique majeur de la lutte contre le cancer. Jusque dans les années 1980, les chimiothérapies étaient fabriquées dans les unités de soins sans précautions particulières mais l'évolution de la médecine et la parution de nombreuses publications scientifiques ont permis de mettre en évidence leur toxicité incitant les institutions à réfléchir à la réévaluation du circuit afin de sécuriser au mieux les points critiques de la préparation et de la dispensation de ces produits. En 2001, le Décret n°2001-97 du Code du travail permet de définir des règles de prévention spécifiques applicables aux activités dans lesquelles les travailleurs sont exposés ou susceptibles d'être exposés au cours de leur travail à des agents chimiques cancérigènes mutagènes ou toxiques pour la reproduction (1). Depuis, de nombreuses méthodes de contrôle de la préparation des cytotoxiques se sont développées pour assurer une qualité et une sécurité dans la prise en charge de toute personne destinée à recevoir un traitement contre le cancer. Aujourd'hui, la fabrication des chimiothérapies injectables doit répondre à un certain nombre de critères et respecter les exigences des Bonnes Pratiques de Préparation (2) dictées par l'Agence Nationale de Santé et du Médicament (ANSM) afin que chaque patient puisse recevoir « le bon produit, à la bonne dose au bon moment ». Avec une toxicité importante et une marge thérapeutique souvent étroite, une erreur d'administration avec ce type de molécule peut avoir des conséquences graves chez le patient. Ainsi, avec les médicaments du système nerveux central, les antinéoplasiques constituent l'une des classes les plus fréquemment citées dans les cas de décès liés à une erreur médicamenteuse (3).

Dans ce contexte, l'outil informatique DRUGCAM® apparaît comme une avancée technologique de choix, grâce à la reconnaissance visuelle instantanée qui permet d'effectuer le contrôle des préparations des cytotoxiques en cours de production et en post-production. Dans un premier temps, l'objectif de ce travail sera d'évaluer la performance de DRUGCAM® en activité réelle de production au sein de notre Unité de Reconstitution des Cytotoxiques (URC) en le comparant au double contrôle visuel. Par la suite, nous nous intéresserons aux facteurs influençant la performance de ces deux méthodes de contrôle afin de comprendre l'origine des erreurs enregistrées.

I. CONTEXTE

I.1. Rappel des Bonnes Pratiques de Préparation

En 2007, L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publie les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Elles définissent la reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou de médicaments expérimentaux comme « une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale.(...) En cas de dilution ou de mélange après reconstitution, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux dispositions du présent guide. ».(2)

Jusqu'alors, le plan cancer 2003-2007 précisait seulement la généralisation de la préparation des anticancéreux réalisée sous responsabilité pharmaceutique. Le guide des BPP détaille de façon plus précise les exigences de la production des préparations cytotoxiques. Considérées comme des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement, elles doivent être fabriquées dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et réalisées conformément aux exigences réglementaires.

Le contrôle de la préparation des chimiothérapies est très variable d'un établissement hospitalier à l'autre et il n'existe aujourd'hui aucun consensus sur les méthodes à appliquer. Cependant chacune d'entre elles doit répondre aux exigences réglementaires des BPP qui sont opposables.

Le guide insiste sur plusieurs points et notamment :

-les matières premières, chapitre 1.3.4 :trois obligations sont à prendre en compte concernant leur contrôle :

« La méthode de mesure des quantités de matières premières à mettre en œuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer ;

La mesure du volume ou la pesée des quantités de matières premières fait l'objet d'enregistrements ;

Les matières premières sont identifiables de manière permanente au cours des opérations précitées ».

De plus, «lors de la préparation, la nature de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, sont à vérifier indépendamment, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant, soit par une seconde personne qualifiée au sens du CSP, et la vérification notée dans le dossier de lot de la préparation».

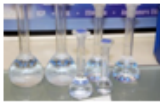
-le contrôle, chapitre 2.1 : « Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante ». De plus, « L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent ».

-la libération, chapitre 1.5.4 : placée aussi sous responsabilité pharmaceutique, elle est nécessaire car garant du respect des BPP engagées dans la préparation de la chimiothérapie. « Un pharmacien désigné de la pharmacie [...] est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées ».

I.2. Les différentes méthodes de contrôle des préparations cytotoxiques

Les méthodes de contrôle disponibles et commercialisées à l'heure actuelle présentent des modalités de mise en place et de fonctionnement différentes. Ces méthodes concernent aussi bien des techniques simples comme le double contrôle visuel que des techniques plus complexes comme les méthodes analytiques. On peut les classer en fonction du moment où est effectué le contrôle : en cours de production, en post-production ou lors de ces deux moments.

Figure 1 : Les différentes méthodes de contrôle, en cours de production et/ou en post-production

Méthodes de contrôle	<i>Double contrôle visuel</i> 	<i>Gravimétrie</i> 	<i>Techniques analytiques</i> 	<i>Contrôle vidéo</i> 
Réalisation du contrôle	<i>En cours de production</i>		<i>Post production</i>	<i>En cours de production + Post production</i>

Une description du principe de fonctionnement de ces méthodes ainsi que leurs différentes caractéristiques (performance, avantages, inconvénients) est exposée ci-après.

I.2.1. Les contrôles en cours de production

Le contrôle visuel :

Le contrôle visuel est une organisation facile à mettre en place et permet une validation en temps réel de la fabrication de la préparation. Il représente la méthode, *a minima*, préconisée par l'AFSSAPS et l'ASHP (American Society of Health-system Pharmacists).(4)

Principe : Lors de la fabrication d'une préparation cytotoxique, un préparateur manipule et un second en charge du contrôle a pour rôle de vérifier la conformité avec la fiche de fabrication, de l'étiquette, du solvant, du médicament et du volume prélevé de celui-ci, nécessaire à la fabrication de la préparation d'anticancéreux.

Performance : L'aspect qualitatif (reconnaissance visuelle des flacons de principe actif et solvant) ainsi que quantitatif (reconnaissance visuelle des volumes) est assuré.

Avantages/inconvénients : Cette méthode a pour avantage d'être simple, rapide et peu coûteuse en terme de consommable. De plus, elle s'applique à tout type de préparation : poche, diffuseur, seringue ou autres (cassettes...). En outre avec cette méthode, aucun risque de contamination pour le personnel ou l'environnement n'est possible.

Il est cependant difficile de définir la fiabilité de cette méthode car il existe une forte dominance des facteurs humains, démontrée dans plusieurs études. En effet, en 1995, la pharmacie hospitalière du Connecticut mène une étude sur la capacité de détection du personnel hospitalier (pharmaciens et infirmiers) et montre que 85% des erreurs artificielles introduites dans le remplissage des doses unitaires de médicaments ont été détectées. Il persiste donc un risque de 15% que la préparation ne soit pas conforme (5). En 1997, une étude observationnelle sur cinq hôpitaux des Etats Unis montre un taux d'erreurs moyen de 9% lors de la fabrication de préparations injectables (6). De plus, même si la traçabilité est assurée par signature de chaque intervenant sur la fiche de fabrication, il peut subsister un doute en cas de litiges sur la fabrication.

Figure 2 : Double contrôle visuel lors d'une préparation

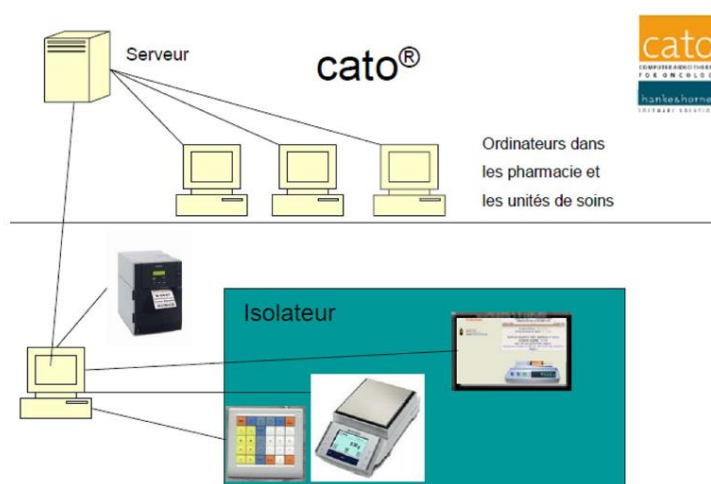


Le contrôle gravimétrique :

Le principe du contrôle gravimétrique repose sur la pesée de la poche préparée avant et après injection du cytotoxique ou du flacon contenant le principe actif avant et après prélèvement du volume requis. Grâce à la connaissance de la densité du produit et du solvant par différence de pesée, il est possible de contrôler la dose injectée.

Cette méthode permet une validation en temps réel, avant libération. Le logiciel CATO® est un exemple de l'utilisation d'une méthode de contrôle gravimétrique.

Figure 3 : Principe d'utilisation du logiciel CATO® (7)



Principe : Composé d'une balance de précision placée à l'intérieur de l'isolateur interfacée avec un système informatique, il permet au préparateur de suivre les instructions du processus de fabrication sur un écran qui le guide dans chaque étape.

Une pesée est effectuée à tous les niveaux de la préparation : reconstitution du flacon, prélèvement du flacon et injection finale dans le dispositif final d'administration. L'erreur est détectée en direct et peut être modifiée immédiatement.

Performance : Les flacons de principe actif sont reconnus par identification d'un code barre, avec un ré étiquetage si nécessaire. Les volumes des seringues, poches et diffuseurs sont calculés grâce à la pesée et à la densité connue. Une bibliothèque préalable des densités est donc nécessaire.

Avantages/Inconvénients : Cette méthode est simple, non destructive et ne nécessite aucune mise au point analytique préalable. Elle permet un contrôle pendant la préparation mais présente l'inconvénient de l'interdépendance de chacune des étapes. De plus, elle nécessite une corrélation étroite entre la masse du flacon et son identification par le logiciel (s'il n'y a pas de code à barres). Lors des changements de marchés ou de rupture de stock (utilisation d'autres spécialités ou passage à des génériques), une vérification voire une adaptation doit être réalisée sur le logiciel.

Enfin, une étude réalisée à la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) explique les limites de cette méthode : effectuée sur trois bras correspondant à différents niveaux de sécurité, l'étude a pour but de démontrer l'efficacité de chaque contrôle (fiche de fabrication standard, double contrôle visuel et contrôle gravimétrique par CATO®) à travers une étude de simulation. Il en ressort, bien que les concepteurs du logiciel garantissent une précision allant de 3 à 5% d'erreurs par rapport à la dose théorique, que le logiciel semble moins performant dans le cadre de cette étude avec un nombre significatif de préparations dépassant les 5% d'erreurs. Pour les auteurs, « les raisons de ces imprécisions de contrôles sont difficiles à identifier précisément ». Cependant, il apparaît nettement que la précision de la méthode diminue au-dessous d'un poids de 1.2g (tolérance variable entre 5 et 50% en se rapprochant de 0.2g) (8).

Un même constat est aussi retrouvé dans le travail effectué par le Centre médical « MD Anderson » au Texas qui a exclu de ses données les doses dont la pesée des volumes était inférieure à 2g en raison de valeurs de tolérance trop variables (9). Le contrôle des préparations de petit volume semble donc être le point faible de cette méthode.

Plusieurs logiciels informatiques ont été développés afin de faciliter cette méthode et avant CATO®, les allemands ont été les premiers à développer un programme de contrôle des préparations par gravimétrie avec le logiciel CYPRO® (10).

En France, une étude de 2011 menée par l'hôpital Cochin implanté à Paris sur les méthodes de contrôle des préparations cytotoxiques montre que sur trente hôpitaux analysés, seulement quatre utilisent cette méthode (11). C'est notamment le cas du centre hospitalier de Mulhouse (12) et de l'institut Curie, lequel a installé dans son unité un module de gravimétrie piloté par le logiciel CHIMIO® associé aux balances CYTOCONTROL® (13).

I.2.2. Les contrôles post production

Le contrôle analytique repose sur une analyse physico-chimique de la préparation, il permet de vérifier l'identité et la teneur en principe actif. Les grandes variabilités des préparations cytotoxiques en termes de molécules, concentrations et nature des solvants de dilution entraînent de nombreuses problématiques dans ce domaine (14) (15).

Le contrôle par chromatographie :

Il est basé sur la séparation des constituants présents dans un mélange grâce à un processus de migration différentielle. Deux techniques se distinguent : la chromatographie sur couche mince (CCM) et la chromatographie liquide à haute performance (CLHP).

Toutes deux permettent une validation sur produit fini. L'identification des molécules est basée sur leurs caractères physico-chimiques (facteur de rétention), mais elle n'est pas exhaustive, tandis que leur dosage est réalisé en calculant les aires des pics obtenus sur le tracé du dosimètre.

Le contrôle par injection en flux continu (FIA) :

Il consiste en l'injection d'un petit volume (100 µl) d'échantillon dans un fluide en mouvement transporté vers un détecteur qui enregistre les variations des paramètres physico-chimiques. La détection du signal par absorbance UV-visible permet alors l'identification selon le temps de rétention et le profil d'absorbance par comparaison à une bibliothèque enregistrée au préalable dans l'automate. La validation s'effectue sur le produit fini, avant sa libération. Cette technique, nécessitant un personnel qualifié, permet l'identification et le dosage d'une majorité des molécules anti-cancéreuses mais souffre cependant d'un manque de spécificité. Cependant il s'agit d'une méthode rapide (temps d'analyse d'environ 3min) effectuée en circuit fermé limitant ainsi toute contamination

chimique de l'opérateur. Le couplage à une méthode de séparation CLHP permet de contrôler une proportion plus importante de molécules mais rend l'ensemble beaucoup plus difficile à mettre en œuvre (16).

Le contrôle par spectrométrie :

Il regroupe plusieurs méthodes selon le spectre utilisé pour analyser les préparations des cytotoxiques. La spectrométrie est l'étude expérimentale du spectre d'un phénomène physique, c'est-à-dire de sa décomposition sur une échelle d'énergie, ou toute autre grandeur se ramenant à une énergie (fréquence, longueur d'onde, etc.).

Plusieurs systèmes sont actuellement utilisés dans les hôpitaux français :

Le MULTISPEC®

Principe : ce système breveté est un analyseur capable d'obtenir le spectre des échantillons dans l'ultra-violet, le visible et le moyen infrarouge. Il traite simultanément toutes les informations contenues dans ces différentes zones spectrales. Les éléments qui le composent sont :

- Un spectrophotomètre UV Microdom équipé d'une cellule à transmission
- Un spectromètre moyen infrarouge avec cellule à transmission
- Un auto-injecteur
- Un logiciel d'acquisition et de quantification pour le pilotage automatique des échantillons.

Performance : sur le plan qualitatif, il permet l'identification à la fois du solvant et du principe actif via une banque de données regroupant un ensemble de spectres. L'analyse statistique utilise la méthode de régression linéaire multiple (Multiple Linear Regression MLR), un outil mathématique reposant sur l'étude de la corrélation entre les données théoriques et les données mesurées pour chaque molécule(17) (18). Au niveau quantitatif, la concentration de l'échantillon inconnue est obtenue par référence aux gammes de concentrations enregistrées.

Avantages/inconvénients : le MULTISPEC® présente l'avantage d'être un système permettant une bonne spécificité avec un contrôle per opératoire (analyse en moins de soixante-quinze secondes). De plus la traçabilité est effective et le facteur humain moins

présent. En revanche, cette méthode nécessite un personnel qualifié capable d'utiliser et d'exploiter les résultats de l'automate. L'utilisation d'un échantillon pour l'analyse peut être un obstacle pour les préparations de petit volume. Enfin, le système ne permet pas l'identification de molécules n'absorbant pas dans l'UV-IR comme les anticorps monoclonaux, pourtant de plus en plus en développement dans les innovations thérapeutiques contre le cancer. L'équipe de l'hôpital Henri Mondor à Paris a permis de mettre en évidence que l'utilisation d'une nouvelle bibliothèque spectrale avec des bandes de reconnaissance réduites dans le domaine IR et surtout avec un autre mode de calcul de corrélation est à même de fournir un contrôle rapide et fiable avec une reconnaissance de 100% de leur bibliothèque contenant entre autre sept anticorps monoclonaux. Cependant comme cité dans l'article, « cette discrimination entre anticorps est liée davantage à la formulation des excipients de chaque anticorps qu'à leur structure primaire », montrant les limites de cette méthode de contrôle lorsque les biosimilaires seront intégrés sur le marché des traitements anticancéreux (19).

Le MULTISPEC® n'est aujourd'hui plus commercialisé et a été remplacé par un nouveau système de spectrométrie d'absorption UV et de spectrométrie d'émission Raman, le QC PREP+®.

Figure 4 : Le système MULTISPEC® au CHU de Lyon (20)



Le QC PREP+®

Principe : Système de contrôle qualitatif et quantitatif, le QC PREP+® est un analyseur couplant un injecteur d'échantillon avec un spectromètre d'absorption UV et un spectromètre d'émission Raman.

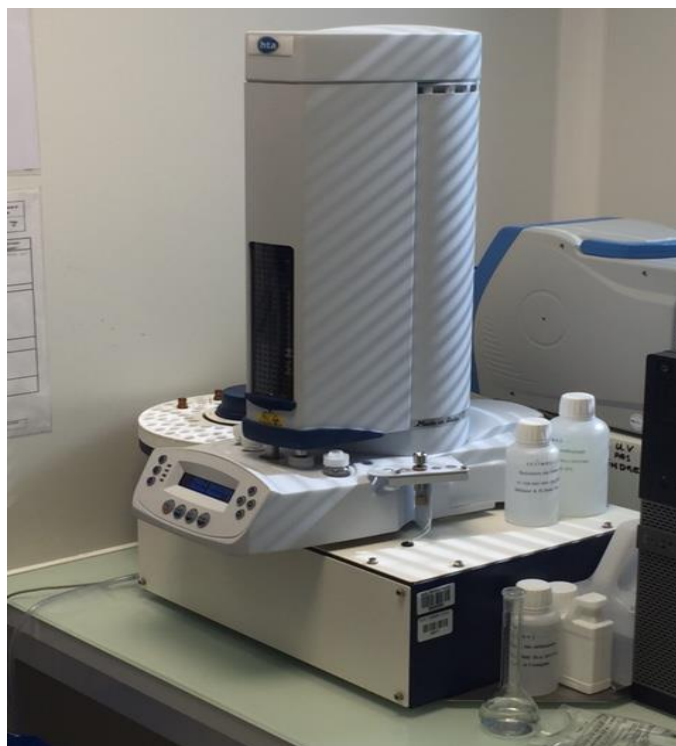
La spectrométrie Raman est basée, comme la spectrométrie d'absorption sur la vibration des liaisons entre atomes d'une même molécule correspondant à des transitions permises entre différents niveaux d'énergie vibrationnelle. Cependant la nature des processus d'interaction est différente. Le rayonnement émis par des molécules bombardées contient des photons de même fréquence que ceux du rayonnement incident mais aussi des photons de fréquences différentes : il s'agit de l'effet Raman. Les différences d'intensité dans la lumière diffusée définissent le spectre Raman spécifique à chaque molécule et ceci de façon indépendante de la source excitatrice. (21)

Performance : Le QC PREP+® permet un contrôle qualitatif et quantitatif des préparations avec un temps d'analyse de quatre-vingt-dix secondes. Le couplage de l'absorption UV et de l'émission Raman a permis d'augmenter la spécificité et la sélectivité dans l'identification des molécules.

Avantages/Inconvénients : Cette méthode permet une validation sur produit fini et est assez rapide pour être faite avant libération du produit. Une phase d'apprentissage est nécessaire à l'utilisation de l'appareil. De plus l'analyse requiert le prélèvement d'un volume de 1 ml, ne permettant pas ainsi le contrôle des préparations de faible volume, comme celles se présentant sous un conditionnement en seringue.

Des perspectives du développement du système pourraient permettre une analyse sans prélèvement, directement à travers le contenant. En effet depuis 2009, l'hôpital Necker à Paris a mis en place la spectroscopie Raman afin d'analyser directement, de façon rapide et non destructive l'espèce chimique à travers le conditionnement primaire (22).

Figure 5 : QC PREP+® au CHU de Toulouse



DRUGLOG®:

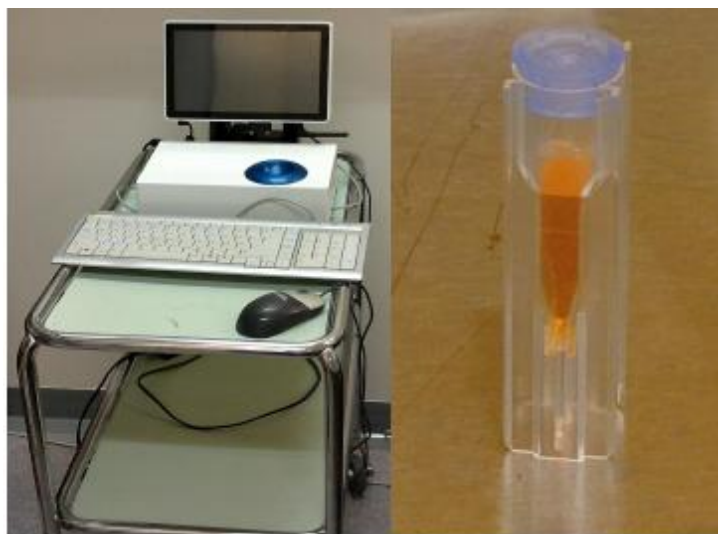
Principe : Récemment, une entreprise suédoise a développé un nouveau système de contrôle des préparations des cytotoxiques : DRUGLOG®. Il s'agit d'un spectrophotomètre basé sur la transmittance d'un faisceau UV-visible (entre 225 nm et 800 nm) à travers des cuvettes de mesure transparentes contenant un volume d'1ml d'échantillon. La comparaison entre le spectre UV de l'échantillon mesuré par l'appareil avec ceux des molécules calibrées permet d'obtenir un résultat quantitatif et qualitatif de la préparation. Le dispositif est constitué de 2 parties : un bloc de mesure où les prélèvements sont analysés, relié à un ordinateur comprenant un écran tactile ainsi qu'un logiciel connecté au système de mesure.

Performance : Le logiciel permet 2 modes de mesure : "Identify" fournit l'identité de la molécule ainsi que son dosage en mg/ml. Le mode "Qualify" affiche les résultats d'analyse sous la forme d'un message de conformité par rapport aux données choisies. (Présélection d'une molécule et d'une concentration cible avant le lancement de l'analyse.)

Avantages/inconvénients : Une récente étude menée par la pharmacie des HUG (23) a permis de vérifier les capacités du système. L'évaluation a montré que ce dispositif ne permet pas de discriminer des molécules aux spectres très proches, comme les isomères, ou

les molécules n'absorbant pas dans l'UV. Ces limites spectrales ont déjà été mises en évidence sur le MULTISPEC®. De plus, certains contenants ne peuvent pas être analysés : c'est le cas des seringues à petit volume dont la perte pour l'analyse est non négligeable ainsi que les diffuseurs qui ne disposent pas de site permettant un prélèvement de l'échantillon.

Figure 6 : L'appareil DRUGLOG® et sa cuvette de mesure (23)



I.2.3. Les contrôles en cours et en post production

Certaines méthodes possèdent l'avantage d'effectuer le contrôle de la préparation per processus et d'enregistrer les séquences de la fabrication pour un éventuel contrôle *a posteriori*.

Le contrôle par vidéo surveillance :

Au cours des dernières années, notre société a connu une révolution dans le domaine numérique et si l'informatique a été le plus impacté par le phénomène, la santé n'a pas dérogé à la règle. C'est outre atlantique, au Canada et aux Etats-Unis, que le contrôle par numérisation se développe le plus. Une caméra placée à l'extérieur au niveau de l'isolateur permet la visualisation du plan de travail du préparateur. Ce dernier via une pédale déclenche une photographie à chaque étape critique de la fabrication. Le pharmacien peut alors contrôler *a posteriori* les étapes grâce à un programme permettant l'affichage d'images

enregistrées par ordre chronologique et fait le lien entre la prescription et la préparation. Le contrôle pourra se faire avant libération si l'activité n'est pas trop importante. En France, à l'hôpital de l'Hôtel Dieu ainsi qu'à Robert Debré à Paris (24), le contrôle par vidéo surveillance est essentiellement utilisé pour la validation lors de périodes de faible activité ou en garde. L'enregistrement de la vidéo permet un archivage des séquences de la fabrication et peut être visionné *a posteriori*. Cet outil est aussi utilisé pour l'évaluation des préparateurs. Il reste que cette méthode est peu adaptée aux unités avec un volume de production important.

Le même principe a été par la suite étendu à la vidéo caméra permettant ainsi une visualisation du film de l'ensemble des étapes de préparation du cytotoxique.

Ainsi en 2012, apparaît un nouveau système de contrôle par vidéo numérique :

- DRUGCAM® :

Principe: Il s'agit d'un système intelligent de contrôle de fabrication capable de valider les étapes clés de production de la préparation en temps réel. Grâce à deux caméras installées à l'extérieur de l'isolateur où sont manipulés les cytotoxiques, la préparation est filmée en un plan large permettant ensuite de visualiser l'ensemble de la séquence. Une autre caméra filmant un plan serré permet la reconnaissance des étapes critiques en temps réel.

Le fonctionnement et les performances de DRUGCAM® seront détaillés dans le paragraphe I.4.

Au-delà de notre continent ?

De l'autre côté de l'Atlantique, les nouvelles méthodes de contrôle se développent. En conformité avec la loi publiée par la FDA en septembre 2007 (25) obligeant les industriels américains à marquer tous leurs produits d'un code barre, les processus de contrôle exploitant la reconnaissance du code barre se sont multipliés. Ainsi le Bar Code Medication Preparation (BCMP), basé sur l'identification de chaque préparation à l'aide d'un code barre, a été intégrée aux technologies permettant le contrôle des cytotoxiques incluant la gravimétrie, l'imagerie, la capture d'image et la reconnaissance visuelle, la robotique et la télépharmacie.

Deux grandes catégories de technologies se distinguent : tout d’abord, les techniques semi-automatisées qui permettent d’automatiser seulement une partie du processus de fabrication des préparations. La présence humaine est nécessaire pour une grande partie de la reconstitution du produit. Différents modèles existent selon les prestations proposées : le DoseEdge® (26) ou l’I.V. SOFT® permettent de coupler un système gravimétrique, un scanner de code barre et une capture d’image des étapes critiques de la préparation, tout comme le BD CATO® qui intègre également maintenant une capture des données numériques sur les temps critiques de la préparation. Le SCRIPT PRO® intègre en plus un système de vidéo chat instantané permettant la communication entre le préparateur et le pharmacien lors de la fabrication.

La deuxième catégorie concerne les techniques automatisées. Il s’agit là de machines constituées de bras robotisés capables d’effectuer chaque étape de la fabrication à la place de l’homme. Même si ces modèles sont capables de fabriquer des préparations à l’unité pour un patient donné, elles sont généralement utilisées pour la fabrication des doses standards. Quatre robots se partagent le marché américain : APOTECACHEMO®, INTELLIFILL®, IV STATION® et RIVA® (27). En France, la robotique commence à s’installer aussi avec le robot espagnol KIRO® (28) installé à l’hôpital de l’Hôtel Dieu à Paris ou l’automate PHARMAHELP® (29) à l’Institut Curie.

Les différences entre les méthodes de contrôle associées au BCMP aux Etats-Unis sont détaillées dans le tableau en *Annexe 1*.

I.2.4. Aspect financier

Il représente évidemment un critère de choix lors de l’installation d’une méthode de contrôle dans une unité de reconstitution de cytotoxiques (URC). La mise en place d’une méthode de contrôle implique différents types de coûts. Pour toutes les méthodes présentées, un coût d’acquisition des machines est à prévoir ainsi qu’un coût lié aux consommables. Seul le contrôle visuel fait exception, ne nécessitant pas de matériel.

L’étude de faisabilité de la mise en place d’une méthode de contrôle par vidéo-informatique menée par l’hôpital de Grenoble permet de détailler les coûts liés à chaque méthode que nous résumons dans le tableau ci-dessous (30) :

Tableau 1 : Récapitulatif des coûts en fonction de la méthode de contrôle

	<u>Coût personnel</u>	<u>Achat matériel</u>	<u>Consommables</u>	<u>En chiffre</u>
Contrôle visuel	-Au moins un Equivalent Temps Plein préparateur. -Temps pharmacien pour la formation.	X	X	- 42 500 euros par an
CATO®	-Temps informaticien si interface nécessaire.	-Achat du système = licences, balances, écrans, scanners. -Formation par le concepteur.	X	-Environ 24 000 euros par poste
Méthode analytique classique (CLHP)	-Temps pharmacien pour la validation en routine. -Temps technicien pour le fonctionnement en routine et la maintenance.	-Achat initial d'une CLHP. -Maintenance.	-Consommables à changer à chaque analyse.	-Entre 20 000 et 50 000 euros pour la machine. -1 à 5 euros de consommables par analyse.
QC PREP+®	-Temps pharmacien lors de la mise en place. -Temps technicien ou préparateur pour la validation en routine.	-Acquisition de la machine. -Maintenance.	-Consommables à changer à chaque analyse.	-Environ 90 000 euros pour la machine. -2 euros de consommables par analyse
DRUGLOG®	-Temps préparateur pour l'analyse en routine.	-Système = le spectrophotomètre, ordinateur, écran tactile et logiciel. -Maintenance.	-Consommables : kit d'analyse (2 types différents).	-Modèle économique paiement à la préparation : « Pay per use »
DRUGCAM®	-Temps pharmacien et informaticien lors de la mise en place.	-Matériel = caméras, écran, licence. -Formation -Maintenance.	X	-Environ 35 000 euros par poste.

I.2.5. Synthèse

De nombreuses techniques sont actuellement commercialisées pour le contrôle des préparations des cytotoxiques. Comme mis en avant dans l'analyse menée par le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers et l'hôpital Georges-Pompidou à Paris, les méthodes

de contrôle des chimiothérapies sont basées sur des techniques différentes mais aucune n'est présumée idéale (31). Lors de la mise en place d'une méthode de contrôle, les hôpitaux se basent sur différents critères de choix afin de conclure à la faisabilité de la mise en place de la meilleure méthode pour leur structure. Afin de mieux récapituler les méthodes commercialisées aujourd'hui, nous reprendrons deux méthodologies différentes :

D'abord, l'analyse du centre hospitalier de Versailles sur trois types de contrôle (analytique avec le QC PREP+®, gravimétrique et vidéonumérique avec DRUGCAM®) a permis l'attribution d'une note globale sur 100 points à chaque méthode de contrôle. La note globale est pondérée en fonction de plusieurs critères :

- Coût global de mise en place de la méthode : 40 points

 - Coût d'investissement matériel : 20 points

 - Coûts annexes : personnel supplémentaire pour la mise en œuvre de la méthode, consommables, maintenance, formation...: 20 points

- Part de la production contrôlable par la méthode : 30 points

- Performances de la méthode : 20 points

- Encombrement dans l'isolateur, locaux supplémentaires : 10 points

Figure 7 : Attribution des notes globale à chaque type de contrôle selon la méthode du CH de Versailles (32)

	Contrôle analytique QC Prep II®	Contrôle gravimétrique	Contrôle vidéo- numérique Drugcam®
Coût matériel (/20 points)	15	20	10
Coûts annexes : personnel, consommables, maintenance (/20 points)	10 1 ETP préparateur (manipulation échantillons, lancement analyse) 1 ETP pharmacien* (validation analytique) Coût des consommables	20 Pas de personnel supplémentaire	15 Pas de personnel supplémentaire Maintenance = 20% du prix d'achat/an
Part de la production contrôlable (/30 points)	10 75% de la production contrôlée : pas de contrôle des volumes < 20ml, diffuseurs, cassettes	15 85% de la production contrôlée <u>sans la balance de précision 10⁻³g</u>	30 100 % de la production contrôlée

	Contrôle analytique QC Prep II®	Contrôle gravimétrique	Contrôle vidéo- numérique (Drugcam®)
Performances de la méthode (sensibilité, spécificité, répétabilité, robustesse...) (/20 points)	20	15 Densités proches de 1 = spécificité discutable Sensibilité : f(balance) Robustesse : tare peut être perturbée par le flux d'air dans l'isolateur [4]	20
Encombrement de l'isolateur, locaux supplémentaires (/10 points)	5 Besoin de locaux supplémentaires dédiés pour l'automate (pas dans la zone de production ni dans la zone de stockage)	5 Balances 10 ⁻³ g : - encombrement dans l'isolateur - mobilisation d'un poste de travail	10 Pas de locaux supplémentaires Pas d'encombrement de l'isolateur
TOTAL (/100 points)	60	75	85

La deuxième méthodologie réalisée par l'équipe de La Rochelle compare la gravimétrie, les techniques analytiques et DRUGCAM®. Elle intègre en plus dans son analyse le double contrôle visuel. Les critères sont définis par des pictogrammes expliqués dans la légende en Annexe 2.

Tableau 2 : Comparatif des méthodes de contrôle (33)

Méthodes de contrôle Propriétés & Performances	Double contrôle visuel 	Gravimétrie 	Techniques analytiques 	Drugcam® 
Sur-exposition humaine au risque cytotoxique				
Médico-légal				
Réglementation				
Coût				
Empreinte écologique				
Qualitatif				
Quantitatif				
Rapidité				
Traçabilité				
Fiabilité				
Intégrité de la préparation				

Légende : Annexe 2.

Les établissements peuvent aussi avoir recours à la méthode de l'Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et leur Criticité (AMDEC) afin d'étudier les causes des erreurs propres à leur production. Ils en évaluent ainsi leurs impacts et définissent des actions correctives, comme l'hôpital de La Roche sur Yon qui installe en juin 2015 le système DRUGCAM® suite à une AMDEC pour pallier à différentes défaillances mises en évidence par la méthode (préparation non conforme, erreur d'étiquette, défaut de détection d'erreur de préparation.) (34)

I.3. L'URC au sein du Groupe Hospitalier de La Rochelle Ré Aunis

I.3.1. Organisation

En 2015, l'Unité de Reconstitution des Cytotoxiques (URC) du Groupe Hospitalier de La Rochelle réalisait 24 781 préparations d'anticancéreux. Aujourd'hui, plus de 14 000 chimiothérapies ont été fabriquées depuis Janvier 2016.

L'équipe se compose de 1,6 Equivalent Temps Plein (ETP) pharmaciens, de 0,5 ETP interne en pharmacie et de 4,5 ETP préparateur en pharmacie. Localisée au cœur de l'Hôpital de Jour d'Oncologie, l'Unité concentre son activité essentiellement au service d'Oncologie de l'hôpital mais fabrique aussi des préparations pour d'autres services comme la Pneumologie, la Médecine Interne, la Pédiatrie ou encore l'Urologie.

Le Centre Hospitalier de La Rochelle héberge aussi au sein de sa structure, le Centre Saint Michel, collaboration de plusieurs oncologues du secteur privé. L'établissement offre ainsi une prise en charge pluridisciplinaire sur un site unique. Il en résulte alors pour l'URC, une grande diversité dans les protocoles prescrits.

L'unité est équipée d'une salle à empoussièrement contrôlé de classe C, contenant deux isolateurs à deux postes en dépression et d'une hotte à flux laminaire vertical, d'un sas d'accès dans lequel est réalisé le lavage des mains et l'habillage des préparateurs et d'une zone de stockage des médicaments et du matériel de préparation.

Depuis juin 2015, les cinq postes de fabrication (isolateurs et hotte) de l'unité sont équipés du premier œil numérique : DRUGCAM®.

I.3.2. Contexte : notre activité

L'URC de La Rochelle a vu son activité de préparation d'anticancéreux augmenter de 12% entre 2014 et 2015, augmentation particulièrement sensible sur les secteurs d'hospitalisation de jour. Cette évolution s'est fortement accélérée par rapport à 2013 (+2,2% par rapport à 2012) et semble se confirmer sur l'année 2016 avec + 5,9% entre juin 2015 et Juin 2016. L'activité d'oncologie est en plein essor et en particulier depuis 2015 avec le recrutement d'un nouveau praticien hématologue.

L'URC de La Rochelle en quelques chiffres :

Figure 8 : Nombre de préparations de cytotoxiques par année entre 2012 et juin 2016 (35)

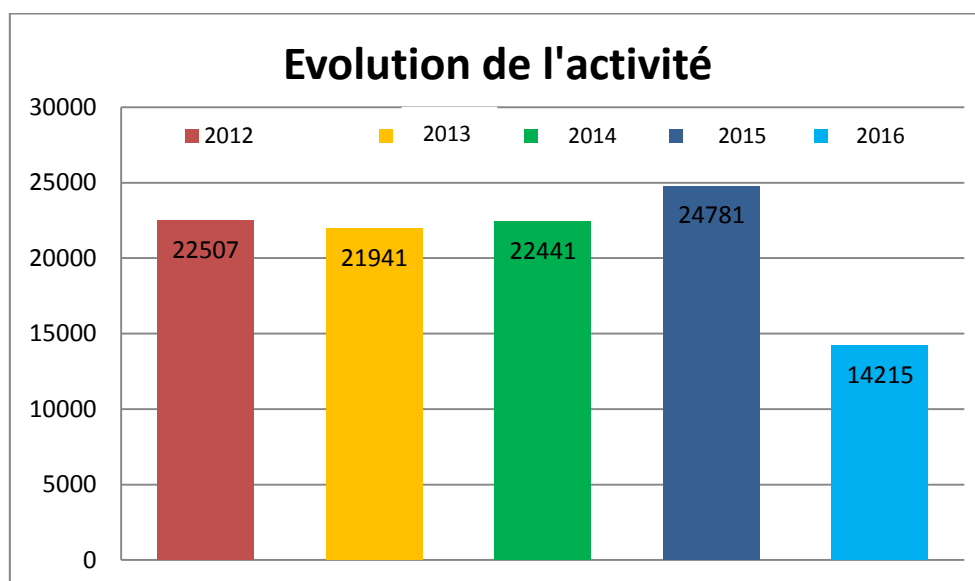


Tableau 3 : Evolution mensuelle du nombre de chimiothérapies depuis 2012 (35)

Mois	2012	2013	2014	2015	2016
Janvier	1912	1931	1748	1899	2016
Février	1849	1756	1643	1863	1913
Mars	1830	1847	1786	2073	2065
Avril	1782	1877	1728	2059	1829
Mai	1828	1795	1743	1721	2036
Juin	1846	1681	2000	2089	2208
Juillet	1911	2095	2160	2226	2148
Août	1850	1876	1794	2085	0
Septembre	1761	1789	1896	2333	0
Octobre	2185	1939	2070	2223	0
Novembre	1974	1645	1769	2087	0
Décembre	1779	1710	2104	2123	0
	22507	21941	22441	24781	14215

Record de chimiothérapies sur une semaine : **570** (semaine 36 en 2015)

Record de chimiothérapies sur une journée : **157** (jeudi 12 novembre 2015)

Dans ces conditions d'activité croissante de production de chimiothérapies, les préparateurs sont passés d'une moyenne de vingt-neuf préparations par jour en 2012 à plus de trente-cinq préparations aujourd'hui par opérateur (35) (36).

La production pour les services en hôpital de jour est réalisée en temps réel avec des délais qui doivent être les plus courts possibles pour faire face à des contraintes horaires d'ouverture et de fermeture et d'attente des patients. Ce contexte rend le double contrôle visuel de plus en plus difficile à assurer dans de bonnes conditions.

I.3.3. La certification ISO 9001 et déclarations de non-conformités

Dans le cadre de la démarche qualité entreprise par le Groupe Hospitalier La Rochelle Ré Aunis, notre URC s'est engagée dans la certification ISO 9001 depuis trois ans. Certifiée pour la première fois en 2012, elle a été renouvelée en février 2015.

La norme ISO 9001 version 2008 intitulée « Systèmes de management de la qualité », définit des exigences organisationnelles visant à améliorer la performance globale d'un organisme.

Il s'agit d'une décision volontaire de la structure et non d'une obligation réglementaire.

La certification ISO 9001 constitue un outil efficace pour garantir la pérennité du système d'assurance qualité et sa conformité aux clients. Tous les trois ans, un nouveau cycle de certification est effectué.

Dans ce cadre et afin de répondre aux normes exigées par la certification, un recueil de toutes les non-conformités (NC) ainsi que de la cotation de leur gravité a été créé.

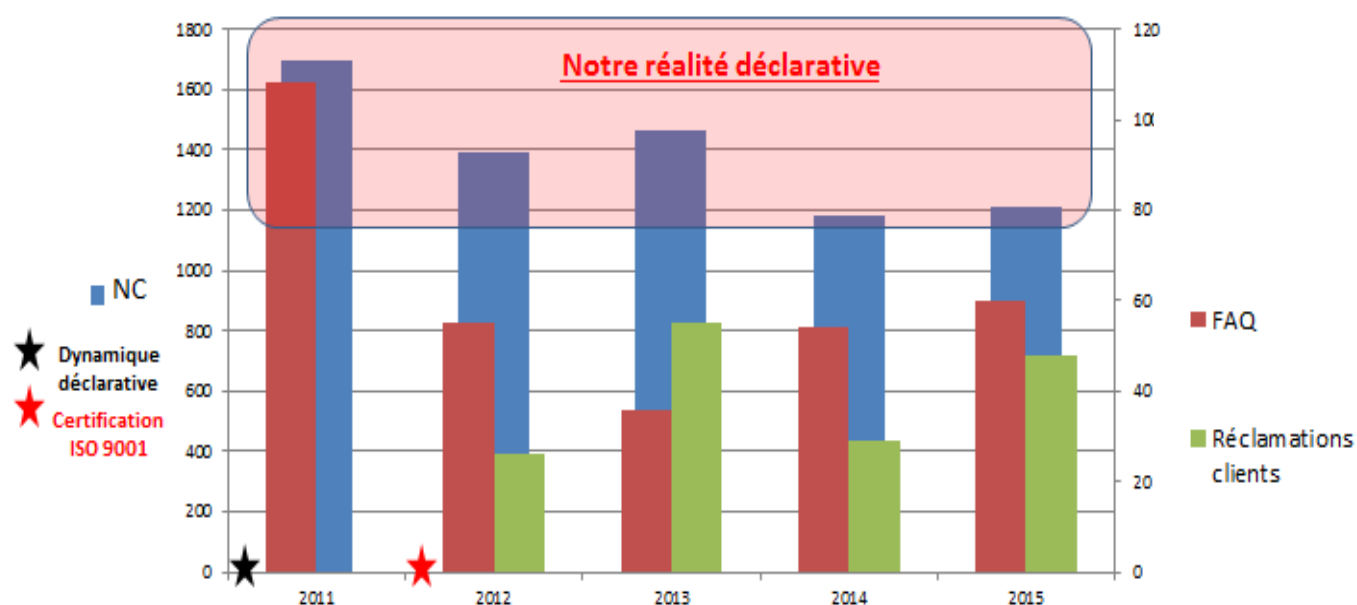
Grâce à la mise en place d'une charte de non punitivité, nos tableaux de bord nous permettent d'observer un taux déclaratif important et reproductible dans le temps. Cet outil permet de développer une culture positive de l'erreur mettant ainsi en évidence certains dysfonctionnements.

Tableau 4 : Non conformités enregistrées en fonction de l'activité sur les cinq dernières années

	Activité : nombre de préparations (PREP)	Nombre total de non conformités (NC)	% NC (= Nombre NC/100PREP)
2011	21680	1693	7,81
2012	22507	1393	6,19
2013	21941	1467	6,69
2014	22441	1180	5,26
2015	24781	1187	5,26
Juin 2016	14215	900	6,33

Depuis 2011, une dynamique déclarative s'est mise en place et chaque année, plus de 1 100 NC sont enregistrées dans nos tableaux de bord. La cotation des NC selon la gravité de leur impact (critique, importante, mineure ou modérée) permet la mise en place de mesures correctives et/ou préventives. Ainsi, à chaque NC à impact critique est associée une Fiche d'Amélioration Qualité (FAQ) nous permettant de faire évoluer notre processus. Enfin, toujours dans une optique d'amélioration continue de notre activité, un recueil des réclamations de nos services clients est aussi effectué (37).

Figure 9 : Evolution des non conformités, FAQ et réclamations clients depuis 2011 (37)



I.4. L’outil de contrôle DRUGCAM®

La certification des hôpitaux est un sujet d’actualité qui les engage dans une démarche d’amélioration de la qualité et de gestion des risques. Dans ce contexte, les URC ne dérogent pas à la règle. Nous avons vu précédemment que différentes techniques existent aujourd’hui pour contrôler les étapes de fabrication. Ces solutions de contrôle libératoire ont été mises au point pour répondre à la problématique de sécurisation des chimiothérapies. Cependant, elles restent parfois difficiles à mettre en place dans les structures et leurs performances ne sont pas tout à fait satisfaisantes.

La problématique lors de la création de la méthode DRUGCAM® avait pour objectif premier de rechercher une solution de contrôle libératoire, applicable à toutes les préparations, simple d’utilisation, adaptable à tous les logiciels et peu consommatrice en ressource humaine. Aussi, face à l’augmentation de la production et la limitation des ressources financières pour recruter du personnel, DRUGCAM® nous apparaît comme une solution pour une nouvelle réorganisation des ressources humaines, libérant ainsi du temps préparateur.

I.4.1. Principe

DRUGCAM® est un système vidéo numérique relié à une plateforme logicielle. L’enregistrement de la préparation se fait à l’aide de caméras numériques fixées à l’extérieur de l’isolateur ou de la hotte sous lesquels le préparateur manipule le cytotoxique. Les caméras sont au nombre de trois. La première, située sur le haut de l’isolateur permet de filmer en plan large toute la séquence de la préparation. Les deux autres situées devant le préparateur sur le bas de l’isolateur captent les étapes critiques de la fabrication.

Deux modules constituent le logiciel de DRUGCAM®. Le premier module, DRUGCAM® ASSIST, permet de générer un scénario de préparation : une fois le protocole déclenché par la présentation de l’étiquette patient à la caméra, le logiciel de DRUGCAM® en interface avec le logiciel de prescription CHIMIO®, transmet les instructions de la préparation adaptées aux besoins du patient sur un écran situé en face du préparateur, en dehors de l’isolateur.

Chaque étape de la préparation est présentée à la caméra. Le logiciel valide au fur et à mesure chaque étape, permettant de passer à la suivante. Une alerte s’active lorsque le type de contenant ou le volume présenté n’est pas conforme aux indications ; le préparateur peut

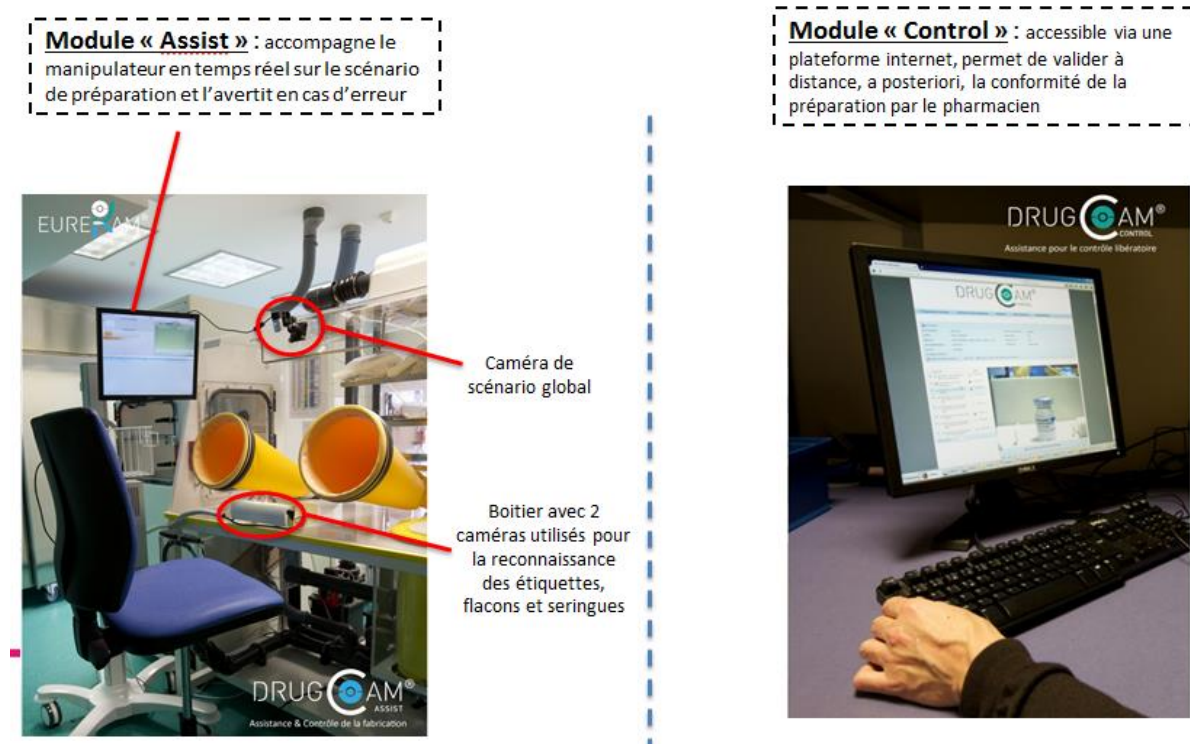
alors rectifier son erreur. A la fin de la manipulation, le préparateur présente l'étiquette patient collée sur la préparation finale stoppant ainsi l'enregistrement.

Toutes ces étapes critiques font l'objet d'une indexation vidéo sur le film réalisé. Le pharmacien en charge de la validation de la conformité de la préparation peut visualiser en direct ou *à posteriori* les étapes critiques. Le pharmacien utilise alors le second module DRUGCAM® CONTROL. Enfin, dans une optique médico-légale, les enregistrements sont sauvegardés sur un serveur sécurisé.

En pratique :

DRUGCAM® est un logiciel constitué de deux modules :

Figure 10 : Le module « Assist » et le module « Control » de DRUGCAM® (38)

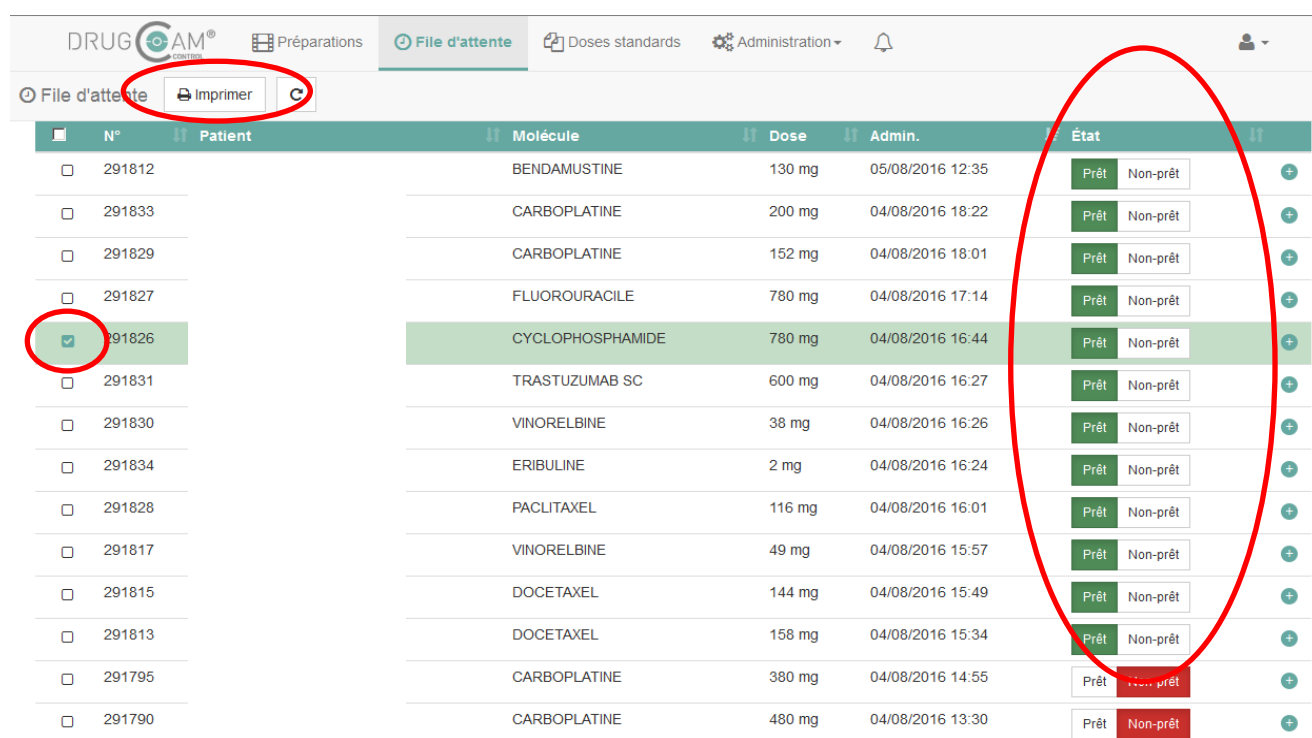


Dans un premier temps, le médecin établit sa prescription sur le logiciel CHIMIO®, et renseigne toutes les données utiles concernant le patient : Dénomination Commune Internationale (DCI) du traitement, dose, poids, indication... Avec l'aide du logiciel CHIMIO® le pharmacien analyse la prescription et la valide permettant l'édition d'une fiche de fabrication contenant les instructions nécessaires à la fabrication de la préparation : données patient, DCI, dose, solvant, conditionnement...

Grâce à une interface entre le logiciel de DRUGCAM® et le logiciel de prescription CHIMIO®, les données relatives à la prescription sont transférées. Le module DRUGCAM® ASSIST dispose ainsi de toutes les instructions et les informations de la fiche de fabrication nécessaires à la fabrication de la préparation : données patients, numéro d'ordonnancier, DCI, dose, solvants....Le transfert des données est rendu disponible sur le module DRUGCAM® ASSIST par le pharmacien via le module DRUGCAM® CONTROL en sélectionnant l'état "Prêt".

En même temps, le pharmacien édite une étiquette de préparation dont le format est reconnu par la caméra de DRUGCAM® pour le lancement du scénario.

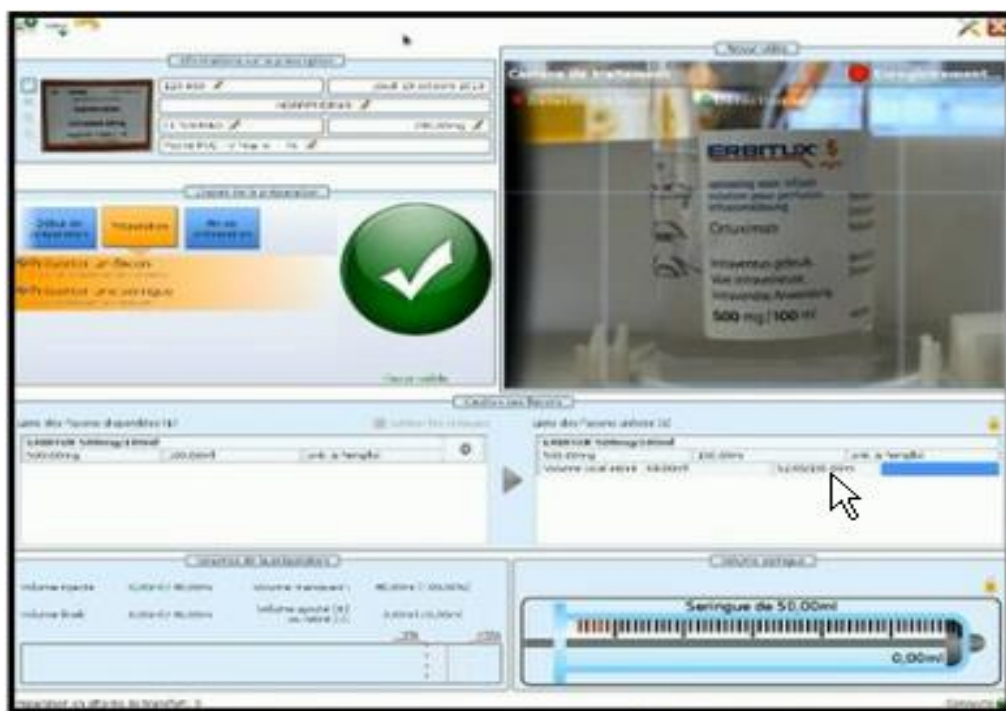
Figure 11 : Module DRUGCAM® ASSIST, file d'attente des préparations (38)



	N°	Patient	Molécule	Dose	Admin.	État
☐	291812		BENDAMUSTINE	130 mg	05/08/2016 12:35	Prêt Non-prêt
☐	291833		CARBOPLATINE	200 mg	04/08/2016 18:22	Prêt Non-prêt
☐	291829		CARBOPLATINE	152 mg	04/08/2016 18:01	Prêt Non-prêt
☐	291827		FLUOROURACILE	780 mg	04/08/2016 17:14	Prêt Non-prêt
☒	291826		CYCLOPHOSPHAMIDE	780 mg	04/08/2016 16:44	Prêt Non-prêt
☐	291831		TRASTUZUMAB SC	600 mg	04/08/2016 16:27	Prêt Non-prêt
☐	291830		VINORELBINE	38 mg	04/08/2016 16:26	Prêt Non-prêt
☐	291834		ERIBULINE	2 mg	04/08/2016 16:24	Prêt Non-prêt
☐	291828		PACLITAXEL	116 mg	04/08/2016 16:01	Prêt Non-prêt
☐	291817		VINORELBINE	49 mg	04/08/2016 15:57	Prêt Non-prêt
☐	291815		DOCETAXEL	144 mg	04/08/2016 15:49	Prêt Non-prêt
☐	291813		DOCETAXEL	158 mg	04/08/2016 15:34	Prêt Non-prêt
☐	291795		CARBOPLATINE	380 mg	04/08/2016 14:55	Prêt Non-prêt
☐	291790		CARBOPLATINE	480 mg	04/08/2016 13:30	Prêt Non-prêt

Le préparateur installé dans l'isolateur, se connecte au module DRUGCAM® ASSIST et peut débuter sa préparation en suivant le scénario que lui propose DRUGCAM® (figure 12) :

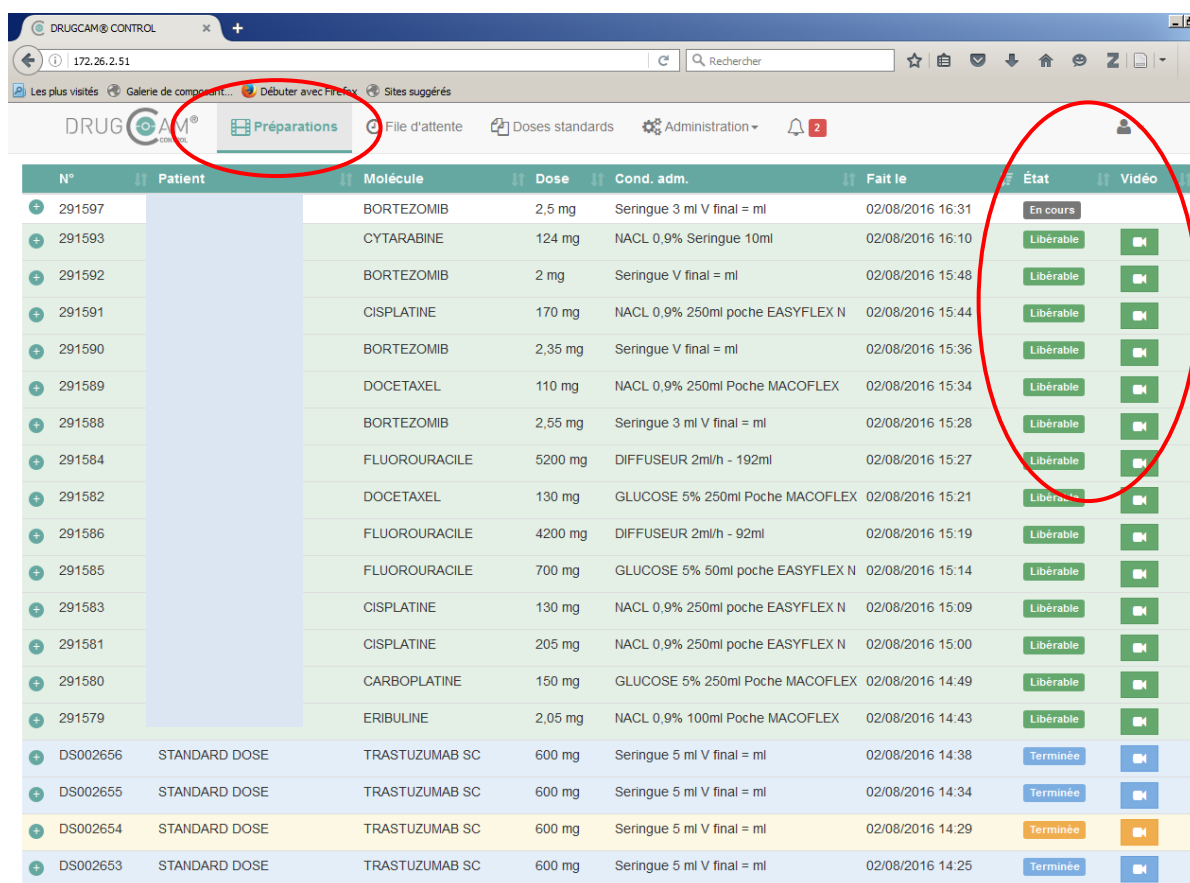
Figure 12 : Module DRUGCAM® ASSIST, scénario d'une préparation d'Erbix® en cours (38)



- 1- **Lancement du scénario** de préparation à la lecture de l'étiquette : identification du numéro d'ordonnancier par code barre
- 2- **Vérification du solvant** : pas d'identification du solvant, présentation à la caméra pour enregistrement suite à un message d'alerte.
- 3- **Volume à retirer** : si nécessaire pour éviter un sur remplissage de la poche.
- 4- **Identification des flacons** via le Data matrix ou par reconnaissance de l'étiquette puis reconstitution.
- 5- **Identification des flacons reconstitués** puis **volume prélevé** : présentation de la seringue avant et après injection.
- 6- **Présentation et vérification de l'étiquette** : fin de la préparation.

De son côté, le pharmacien peut suivre en direct l'avancement des préparations et accéder au film de la manipulation (figure 13).

Figure 13 : Module DRUGCAM® CONTROL, suivi des préparations



N°	Patient	Molécule	Dose	Cond. adm.	Fait le	État	Vidéo
291597		BORTEZOMIB	2,5 mg	Seringue 3 ml V final = ml	02/08/2016 16:31	En cours	
291593		CYTARABINE	124 mg	NACL 0,9% Seringue 10ml	02/08/2016 16:10	Libérable	
291592		BORTEZOMIB	2 mg	Seringue V final = ml	02/08/2016 15:48	Libérable	
291591		CISPLATINE	170 mg	NACL 0,9% 250ml poche EASYFLEX N	02/08/2016 15:44	Libérable	
291590		BORTEZOMIB	2,35 mg	Seringue V final = ml	02/08/2016 15:36	Libérable	
291589		DOCETAXEL	110 mg	NACL 0,9% 250ml Poche MACOFLEX	02/08/2016 15:34	Libérable	
291588		BORTEZOMIB	2,55 mg	Seringue 3 ml V final = ml	02/08/2016 15:28	Libérable	
291584		FLUOROURACILE	5200 mg	DIFFUSEUR 2ml/h - 192ml	02/08/2016 15:27	Libérable	
291582		DOCETAXEL	130 mg	GLUCOSE 5% 250ml Poche MACOFLEX	02/08/2016 15:21	Libérable	
291586		FLUOROURACILE	4200 mg	DIFFUSEUR 2ml/h - 92ml	02/08/2016 15:19	Libérable	
291585		FLUOROURACILE	700 mg	GLUCOSE 5% 50ml poche EASYFLEX N	02/08/2016 15:14	Libérable	
291583		CISPLATINE	130 mg	NACL 0,9% 250ml poche EASYFLEX N	02/08/2016 15:09	Libérable	
291581		CISPLATINE	205 mg	NACL 0,9% 250ml poche EASYFLEX N	02/08/2016 15:00	Libérable	
291580		CARBOPLATINE	150 mg	GLUCOSE 5% 250ml Poche MACOFLEX	02/08/2016 14:49	Libérable	
291579		ERIBULINE	2,05 mg	NACL 0,9% 100ml Poche MACOFLEX	02/08/2016 14:43	Libérable	
DS002656	STANDARD DOSE	TRASTUZUMAB SC	600 mg	Seringue 5 ml V final = ml	02/08/2016 14:38	Terminée	
DS002655	STANDARD DOSE	TRASTUZUMAB SC	600 mg	Seringue 5 ml V final = ml	02/08/2016 14:34	Terminée	
DS002654	STANDARD DOSE	TRASTUZUMAB SC	600 mg	Seringue 5 ml V final = ml	02/08/2016 14:29	Terminée	
DS002653	STANDARD DOSE	TRASTUZUMAB SC	600 mg	Seringue 5 ml V final = ml	02/08/2016 14:25	Terminée	

- ⇒ État : visualisation de l'état d'avancement de la préparation
- ⇒ Vidéo : accès au contrôle des étapes de la préparation

Enfin, la dernière étape consiste en la validation de la conformité de la préparation avant la dispensation au service de soins. Elle se fait via le module DRUGCAM® CONTROL en visualisant les étapes critiques de la préparation (figure 14).

Figure 14 : Module DRUGCAM® CONTROL, étape de la validation de la conformité de la préparation.

DRUGCAM® CONTROL Préparations File d'attente Doses standards Administration Actua auto Stop Recherche avancée									
							1 2 3 4		
N°	Patient	Molécule	Dose	Cond. adm.	Fait le	État	Vidéo		
291834		ERIBULINE	2 mg	NACL 0,9% 100ml Poche MACOFLEX	04/08/2016 16:25	En cours			
291828		PACLITAXEL	116 mg	NACL 0,9% 250ml Poche MACOFLEX	04/08/2016 16:14	Terminée			
291824		GEMCITABINE	2050 mg	NACL 0,9% 250ml poche EASYFLEX N	04/08/2016 16:11	Libérable			
291832		PACLITAXEL	140 mg	NACL 0,9% 250ml Poche MACOFLEX	04/08/2016 16:09	Libérable			
291825		EPIRUBICINE	156 mg	GLUCOSE 5% 100ml Poche MACOFLEX	04/08/2016 16:03	Libérable			

- 1- **Visualisation des étapes clés** en se positionnant dessus (présentation de l'étiquette, présentation solvant...)
- 2- **Validation de la conformité de la préparation** : valider les étapes *a posteriori* grâce à la check-list puis rendre la préparation « libérable » ou la mettre en « quarantaine temporaire » si une anomalie est détectée.

A *posteriori*, le pharmacien effectue le contrôle libératoire en utilisant le module DRUGCAM® CONTROL, comme lors de la validation de la conformité (figure 15).

Figure 15 : Module DRUGCAM® CONTROL, étape du contrôle libératoire par le pharmacien

DRUGCAM® CONTROL

Préparations

File d'attente

Doses standards

Administration

Expor PDF

Libérer

Informations

N° ordonnancier

291593

Patient

Molécule

CYTARABINE (124 mg - 2,48 mL)

Date administration

02/08/2016 16:16

Solvant

Chlorure de sodium 0,9%

Protocole

ARACYTINE 75

État

Libérable

Volume réel

2,50 mL (2,48 mL attendu)

Tolérance 5 %

0,81%

Préparateur

tricar lynda

Cond. adm.

NACL 0,9% Seringue 10ml

Traces

Traces a posteriori

00:00:00

01:12:49

01:45:37

02:25:19

02:32:27

03:26:03

03:44:19

Présentation de l'étiquette au début de la préparation

Présentation du solvant du solvant (Chlorure de sodium 0,9%)

Présentation du solvant de reconstitution (Glucose 5%)

Trace manuelle

Présentation du flacon lyophilisat

Présentation de la seringue pour prélever du solvant

Présentation de la seringue pour injecter du solvant

CENTRE HOSPITALIER DE LA ROCHELLE - RÉ - ALUNIS

1HJ

IVD

CYTARABINE 124 mg

NACL 0,9% Seringue 10ml

Conservation à +4°C (réfrigérateur)

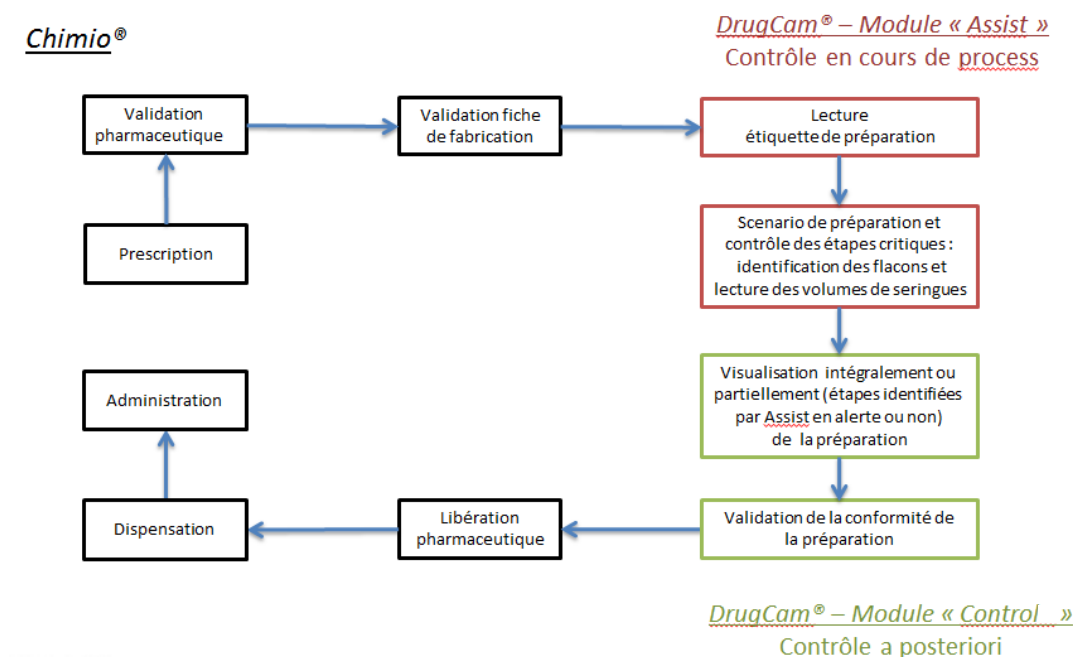
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

0:00 / 7:4

1x

La préparation passe de l'état « libérable » à « libérée ».

Figure 16 : Récapitulatif des étapes du circuit des chimiothérapies : de la prescription à la dispensation (38)



I.4.2. Performance

Depuis juin 2015, notre URC est équipée de cinq postes de fabrication utilisant DRUGCAM® : quatre postes sous isolateurs et un poste sous la hotte.

Sur la période de un an (juin 2015 à juin 2016), 23 118 préparations ont été réalisées par le système de capture vidéo soit presque 100% de notre production. A ce jour, DRUGCAM® est capable de reconnaître tous les flacons des principes actifs utilisés pour la préparation des chimiothérapies : du plus volumineux (le 5 fluoro-uracile) au plus petit (la vincristine). DRUGCAM® permet le contrôle de la fabrication à partir de molécules prêtes à l'emploi ou sous forme de lyophilisat. Cette technique présente l'avantage d'avoir préenregistré dans sa base de données l'ensemble des solvants et conditionnement (poche, diffuseur, seringue) et de permettre l'analyse de petits volumes (inférieurs à 1mL). En 2015, une étude est menée sur le Centre Hospitalier de La Rochelle et à l'institut Paoli Calmettes de Marseille ayant pour objectif l'évaluation de la performance tant au niveau qualitatif du système avec la reconnaissance des flacons de produits anticancéreux (détermination de la sensibilité, spécificité et exactitude) qu'au niveau quantitatif par reconnaissance des volumes de différents modèles de seringues (39).

L'analyse qualitative portant sur cent vingt flacons différents, révèle une exactitude de plus de 98% pour tous les essais. La sensibilité est de 100% sur cent un des flacons testés et au moins 97% pour tous les autres flacons, sachant que seulement vingt-huit faux négatifs sont détectés pour 12 000 identifications. La spécificité est parfaite avec 100% pour tous les flacons. DRUGCAM® est donc capable de reconnaître tous les flacons, même ceux utilisés pour les essais cliniques, permettant une sécurisation de leur reconstitution (40).

Pour l'analyse quantitative effectuée sur tous les modèles de seringues excepté celle de 1ml, seulement 2.1% d'erreurs de lecture de graduation sont détectées dont plus de 93% concernées une erreur sur la graduation suivante. Pour les seringues de 1ml, les tests montrent que la déviation d'erreurs est en dehors des limites acceptables (5%) lorsque le volume à contrôler est inférieur à 0,13ml (39).

I.4.3. Avantages et inconvénients

L'exhaustivité des paramètres contrôlés par DRUGCAM® en fait sa force : l'intégralité de notre production est aujourd'hui réalisée avec le système de vidéo capture, y compris les essais cliniques.

Il répond aux limites du contrôle analytique en supprimant le prélèvement d'échantillon. Le contrôle de fabrication intervient en cours de processus permettant d'interrompre la préparation et de corriger l'erreur en temps réel. Ainsi sur l'année passée, 31 erreurs de doses [-91% ; +500%] ont été arrêtées par l'outil et corrigées en temps réel (41).

Après avoir suivi une période d'apprentissage, tous nos préparateurs sont capables de manipuler à l'aide du contrôle-vidéo. La médiane de fabrication est de 270 secondes (4 minutes 30) par préparation, toutes préparations confondues (temps de vérification du plateau, pelage et purge compris). Une étude au sein de notre URC montre que pour des préparations complexes, type diffuseur, DRUGCAM® ralentit légèrement le temps de production par rapport au double contrôle visuel. En revanche, cette augmentation est compensée par le contrôle de préparations simples, représentant la majorité de notre activité qui sont, elles, plus rapides (42).

Enfin un des autres atouts du système par vidéo contrôle est qu'il réalise l'enregistrement de la vidéo de fabrication permettant de conserver une trace indépendante de toute intervention humaine. Ainsi DRUGCAM® offre la possibilité de constituer une

échantillothèque numérique facilement consultable en cas d'expertise médico-légale. Elle permet aussi de visualiser l'erreur commise et d'en identifier l'origine.

Bien que le module DRUGCAM® ASSIST permette au préparateur de manipuler en suivant de façon intuitive le scénario, ce dernier nécessite une période d'apprentissage pour s'entraîner à la présentation des flacons et des seringues devant la caméra. Une mauvaise présentation de la graduation d'une seringue ou d'un flacon peut conduire le logiciel à une non reconnaissance ou à une erreur.

Une des limites de la méthode DRUGCAM® concerne l'identification des molécules anticancéreuses sous forme de solution colorée. Tout comme l'œil humain, qui a plus de difficulté à contrôler des volumes de solutions de couleur, DRUGCAM® ne possède pas encore la sensibilité suffisante pour détecter les graduations d'une seringue comprenant des anthracyclines (couleur rouge) ou de la Mitoxantrone (couleur bleue). Dans ces cas-là, une capture de l'image du volume de la seringue est indexée à la vidéo et sera contrôlée au moment de la validation de la conformité de la préparation.

Enfin, pour rendre le système DRUGCAM® plus complet, des évolutions sont encore à prévoir comme, par exemple, l'automatisation de l'étape qui détermine la conformité du solvant : actuellement le préparateur doit présenter à la caméra le solvant utilisé pour enregistrement suite à un message d'alerte, l'indexation de cette étape à la vidéo finale sera vérifiée au moment du contrôle libératoire. L'intégration dans le scénario d'un choix de solvant spécifique essentiel pour la reconstitution de certains anticancéreux (Melphalan ou Fotemustine par exemple) est aussi à prévoir. Une étape de reconnaissance automatique du produit via une lecture du code barre serait une solution, mais la mise en place est aujourd'hui freinée en France par le manque de réglementation officielle contrairement aux USA ayant bénéficié d'une harmonisation de cette pratique (loi de la FDA mise en place en 2014 et basée sur l'identification de chaque produit à l'aide d'un code barre ou data matrix) (25).

Aussi, la mise en place d'une qualification journalière est envisagée afin de s'assurer qu'il n'existe aucune déviation de la méthode au cours du temps.

I.4.4. Analyse des non-conformités à l'URC

En 2014, le Comité de la sécurité des médicaments injectables au Canada a réalisé un état des lieux des facteurs contribuant à la survenue d'évènements indésirables lors de la prise en charge des patients d'oncologie, allant de la prescription à l'administration du médicament. Concernant les erreurs de préparation, cinq étapes ont été identifiées comme à risque : la préparation des plateaux, la reconstitution, le prélèvement et l'injection du principe actif dans le solvant, la vérification et l'étiquetage (43). Plusieurs études décrivent les erreurs de préparations associées aux chimiothérapies mais peu d'entre elles détaillent précisément le type d'erreurs. Une revue de la littérature identifie neuf études qui font état d'erreurs dans la préparation et l'administration de médicaments par voie intraveineuse comprenant, entre autres, les chimiothérapies (44). Il apparaît que les erreurs de reconstitutions et en particulier de calcul de doses sont les plus fréquentes. Ces données sont aussi retrouvées dans une étude menée sur cinq centres hospitaliers des USA qui a retrouvé un taux d'erreurs de 9% sur les préparations (145 erreurs pour 1 679 préparations) dont 69% étaient des erreurs de doses (45). Il nous a semblé alors pertinent d'étudier l'incidence des erreurs de volume sur les préparations dans notre unité.

Ainsi, en 2015, un premier travail a été mené au sein de notre URC afin d'évaluer la performance de DRUGCAM® en comparant l'efficacité de cet outil numérique à la méthode standard, à savoir le double contrôle visuel. Ce travail a été mené de façon rétrospective grâce à notre système déclaratif des non conformités (NC) permettant un enregistrement des données au fil de l'eau depuis maintenant cinq ans.

Les deux méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapie ont été jugées sur un critère quantitatif. Il correspond au nombre d'erreurs de volume de seringue détectées sur une période donnée, pondérée par la production correspondante. Les données enregistrées entre 2012 et 2015 ont été analysées pour le double contrôle visuel et seulement sur un an (Mars 2015 à Février 2016) pour DRUGCAM®. Pour chaque méthode, un taux d'erreurs détectées, et des pourcentages d'erreur moyens en sous-dosage et en surdosage sont obtenus.

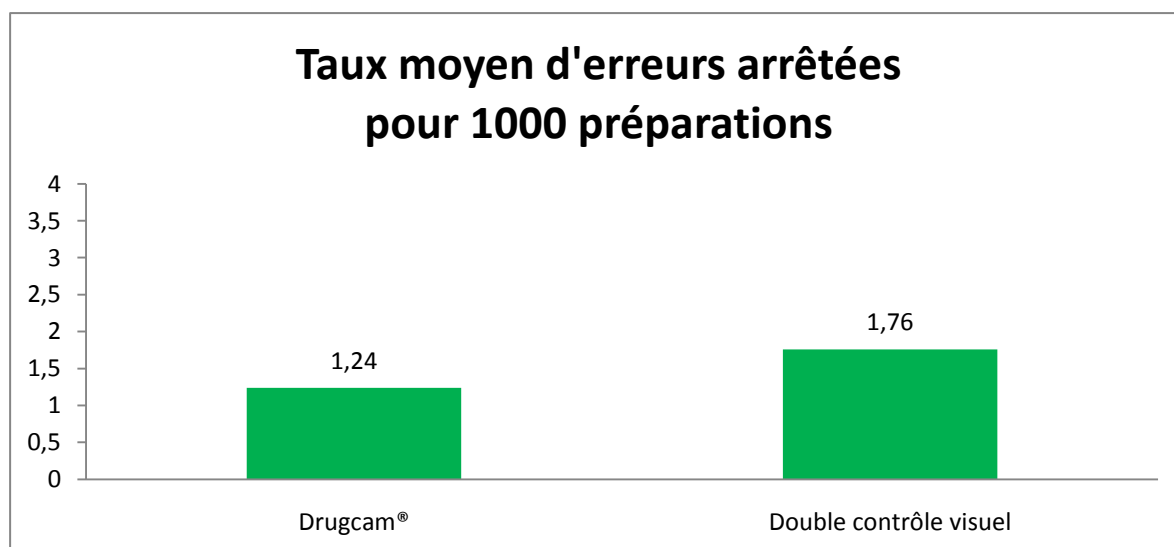
Il en est ressorti les résultats suivants (46) :

Après analyse de cinq ans de déclarations, presque six milles NC ont été enregistrées. Entre 2012 et 2015, cent vingt-huit NC sont attribuées à une erreur de volume lors d'un double

contrôle visuel. Pour DRUGCAM®, sur la période de Mars 2015 à Février 2016, le nombre de NC attribuées à une erreur de volume est de trente et un.

En comptabilisant un total de 72 724 préparations entre janvier 2012 et mars 2015, nous obtenons pour le double contrôle visuel un taux d'erreurs détectées de 1,76 pour 1 000 préparations. Pour DRUGCAM®, le taux d'erreurs détectées est de 1,24 pour 1 000 préparations.

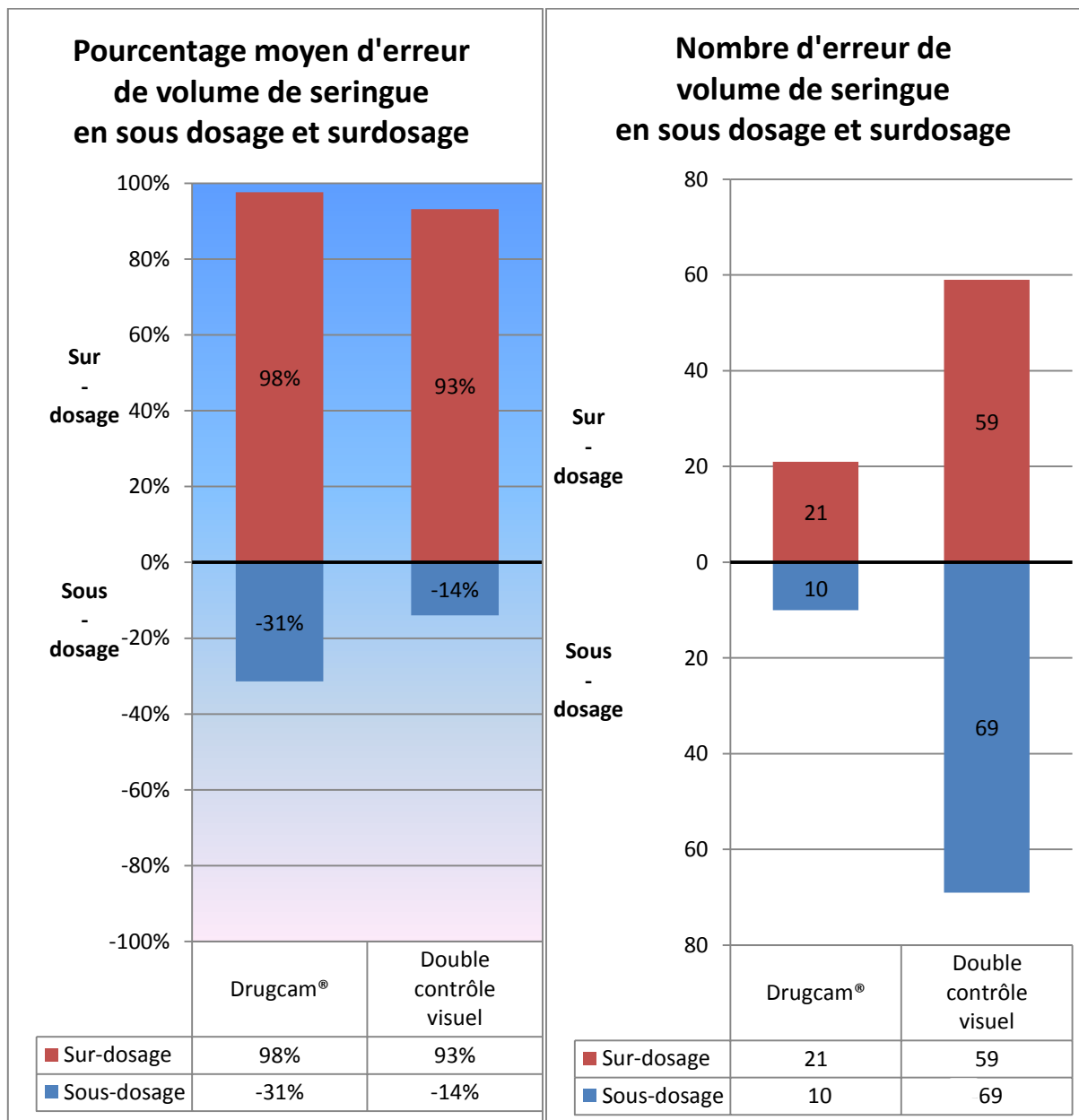
Figure 17 : Taux moyen d'erreurs arrêtées par les deux méthodes



En analysant les erreurs de volume détectées lors du double contrôle visuel, nous avons mis en évidence que sur les cent vingt-huit erreurs détectées, soixante-neuf NC ont détectées une erreur de sous-dosage par rapport au volume théorique avec une moyenne de -14% [-63% ; -1,7%]. Les cinquante-neuf NC restantes concernent des erreurs de surdosage avec une moyenne de 93% [1,2% ; 1150%].

Pour DRUGCAM®, les erreurs de sous-dosages représentent dix NC avec une moyenne de -31% [-90% ; -7,1%] contre vingt et une NC révélant une erreur de surdosage avec une moyenne de 98% [2.7% ; 900%].

Figure 18 : Répartition des erreurs de volume (sous dosage et surdosage)



Notre analyse statistique a démontré qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux taux d'erreurs. (Test Z de la loi normale $N(0,1)$: au risque $\alpha=0.05$,)

Cependant, ces données, quelle que soit la méthode de contrôle, humain ou numérique, reposent pour le moment sur un système déclaratif. Le taux d'erreurs déclarées par nos préparateurs n'est pas exhaustif et il est probable que l'efficacité du système numérique soit sous-déclarée dans notre organisation, à la différence du double contrôle visuel (forte sensibilisation à la notification au moment de la certification ISO 9001).

Ainsi, afin de compléter ces résultats en se basant sur une réalité de production, nous avons décidé d'employer une méthode de travail adaptée : La simulation.

I.5. La simulation

I.5.1. Définition

Les méthodes de simulation sont de plus en plus utilisées en médecine. Très développée dans certains domaines comme l'anesthésie ou la chirurgie, la simulation permet aux médecins de s'entraîner à la pratique et à la maîtrise de gestes médicaux en toute sécurité (« Jamais la première fois sur le patient »). Son origine est très ancienne : déjà au XVIII^e siècle, le simulateur d'accouchement existait grâce à Mme Du Coudray. Pourtant sa formulation est toute récente : En 2012, le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) mené par le Professeur Jean-Claude Granry et le Docteur Marie-Christine Moll fait l'état des lieux de la simulation en santé en France. Il souligne une pratique encore émergente mais diffuse sur l'ensemble du territoire (47).

L'HAS donne la première définition de la simulation en santé : « Le terme Simulation en santé correspond à l'utilisation d'un matériel (comme un mannequin ou un simulateur procédural), de la réalité virtuelle ou d'un patient standardisé pour reproduire des situations ou des environnements de soin, dans le but d'enseigner des procédures diagnostiques et thérapeutiques et de répéter des processus, des concepts médicaux ou des prises de décision par un professionnel de santé ou une équipe de professionnels.»

Le rapport de 2012 montre que cette activité est marquée par des difficultés de financement, des équipements insuffisants et un manque d'harmonisation des pratiques.

En décembre 2012, un guide de bonnes pratiques en matière de simulation en santé est rédigé. Il s'agit d'un ensemble de recommandations et directives permettant de guider et d'encadrer les professionnels de santé dans cette nouvelle pratique (48) (49) (50).

Prenant exemple sur le modèle conceptuel de l'aviation pour la formation initiale et continue de ses pilotes, la motivation pour développer la simulation est forte du côté des autorités de santé. L'amélioration du savoir-faire grâce à cette pratique est indiscutable de même que l'analyse et la modification des comportements, tout particulièrement en situation de crise.

Alors que cette démarche est déjà très développée dans les pays d'Amérique du Nord, elle reste inégale en Europe. Les institutions de santé française profitent donc de cette émergence dans notre pays pour développer la simulation avec la conviction qu'elle peut apporter une amélioration de la sécurité et être un enjeu économique.

I.5.2. La simulation en santé : Comment ? Pourquoi ? Pour qui ?

Il n'existe pas qu'une seule simulation mais bien plusieurs types de simulation applicables à différents domaines de la santé. Elle peut consister en :

- une simulation humaine grâce à des jeux de rôle ou avec des patients standardisés.

(Exemple : *comptoir d'officine fictif où les étudiants s'entraînent au rôle de pharmacien*)

- une simulation synthétique avec des simulateurs procéduraux ou simulateurs patients. (Exemple : *Utilisation de mannequin pour apprendre des gestes d'urgence*)

- une simulation électronique via une réalité virtuelle ou augmentée, un environnement 3D ou les «serious games».

Si la première justification à l'utilisation de la simulation est bien sûr *éthique* (apprendre à réaliser des gestes techniques à risque avant de le faire sur le patient, culture du « Jamais la première fois sur le patient »), d'autres objectifs doivent être soulignés : en effet l'usage de la simulation permettra aussi aux soignants de s'entraîner sur des procédures de gestion de situations critiques dont la fréquence de survenue est très faible. Elle sera le moyen d'optimiser le travail en équipe et la communication interprofessionnelle et surtout de comprendre les mécanismes de survenue des erreurs et mettre en place des mesures d'amélioration de la fiabilité. Ce dernier point constituera un des objectifs de notre travail. La simulation a tout intérêt à se développer car son périmètre d'action est vaste. Elle concerne différents domaines comme pour la formation (acquérir des connaissances, des compétences grâce à des mises en situation), la gestion des risques (mise en situation pour assurer ses compétences) ou pour la gestion des facteurs humains et organisationnels (amélioration des processus, supervision du travail d'équipe, management du personnel).

Ainsi on se rend compte de la place de la simulation dans la pharmacotechnie permettant par celle-ci :

- d'assurer la formation initiale du personnel avec l'apprentissage des gestes techniques. Par exemple, au sein d'une unité de reconstitution de cytotoxiques, un préparateur pourra être audité sur la fabrication d'une préparation fictive utilisant du NaCl à la place de molécule anti-cancéreuse.

- d'obtenir une qualification initiale et périodique des opérateurs : pour la contamination microbiologique, des tests de remplissage aseptique peuvent être organisés ou pour la contamination chimique, des traceurs chimiques comme la quinine peuvent être utilisés.

En 2012, l'équipe des HUG présente une étude sur la contamination chimique (51). Les deux principales origines de la cause de cette contamination sont les flacons et les opérateurs et une manipulation adéquate permet de réduire le risque de contamination par les cytotoxiques. Le but de l'étude a été de déterminer la performance individuelle des opérateurs via des manipulations effectuées avec des préparations fictives.

- de réaliser une gestion de situations critiques et un travail en équipe qui rentre dans le cadre d'une formation continue en s'entraînant à réagir sur des situations peu fréquentes qui nécessitent une connaissance des procédures et une cohésion d'équipe quand l'évènement se produit.

Exemple : Au CHU de Nice, le pharmacien Rémy COLLOMP a mis en place une simulation d'un scénario sur la procédure d'un bris de flacon. Situation rare, ce travail a permis de soulever différents problèmes. Un préparateur complice simule un bris de flacon, la scène est entièrement filmée par le pharmacien et des lunettes portées par la 2^{ème} préparatrice, non au courant de la simulation. L'analyse des différents films a permis de détecter certains dysfonctionnements qui ont fait l'objet de mise en place de mesures d'amélioration par la suite (composition du kit d'urgence, la formation du personnel) (52).

- effectuer une mise en place de mesures d'amélioration afin de sécuriser les divers processus.

I.5.3. La simulation : un concept appliqué à notre activité.

"Comprendre les mécanismes de survenue des erreurs et mettre en place des mesures d'amélioration de la fiabilité" est l'un des objectifs de la simulation (47). Tout en évaluant la performance de DRUGCAM® en activité réelle de production, la simulation nous permet aussi de travailler sur la sécurisation de notre processus de fabrication. En analysant les

erreurs de lecture des préparateurs, en les corrélant à leurs conditions de travail et à leur environnement, des actions pourront être mises en place pour améliorer le processus de fabrication dans un but sécuritaire mais aussi d'efficacité.

"Nous ne pouvons pas changer la condition humaine, mais nous pouvons changer les conditions dans lesquelles les humains travaillent" James REASON

Pour comprendre l'intérêt de la simulation dans notre étude, il faut pouvoir définir et comprendre ce que signifie le facteur humain. Le Pr. BONNABRY, chef de file de nombreuses études dans le domaine de la simulation, utilise plusieurs définitions pour déterminer ce terme : " L'ergonomie (ou les facteurs humains) est la discipline scientifique concernée par la compréhension de l'interaction entre les humains et d'autres éléments d'un système, et la profession qui applique les théories, les principes, et les méthodes pour construire en vue d'optimiser le bien-être humain et la performance globale des systèmes. "

Le facteur humain peut être rapporté aussi à la clinique : " Améliorer la performance clinique par une compréhension des effets du travail en équipe, tâches, équipements, environnement, culture et organisation sur le comportement humain et ses capacités, et par une application de cette connaissance dans l'environnement clinique "(53).

Au final, les facteurs humains sont une question de relation réciproque entre l'environnement où la personne travaille, l'interface et la fonctionnalité des équipements, la conception des processus et des procédures et l'organisation du travail.

I.5.4. Avantages et inconvénients de l'utilisation de la simulation

L'intérêt de la simulation pour notre étude se note sur plusieurs points.

Premièrement, comme vu dans les recommandations de l'HAS, la simulation nous permet de se placer en conditions réelles sans présenter de risque pour le patient car aucune des préparations destinées au service de soins ne seront concernées par nos tests.

Ensuite, grâce à la simulation, il est possible de forcer la survenue des erreurs («worst-case») en travaillant dans les conditions les plus défavorables pour l'équipe. Les facteurs à étudier peuvent être isolés : nous pourrions être ainsi particulièrement attentifs à des événements de l'environnement que nous aurons jugés critiques (cf. interruptions de tâche).

Enfin, les interactions entre les personnes et l'environnement pourront être analysées de façon fine avec si besoin un recours à une caméra et les actions d'amélioration du processus pourront être testées dans un environnement contrôlé.

L'inconvénient de la simulation, malgré toutes les mesures prises pour se rapprocher du réel, est qu'elle ne reste bien sûr qu'une reproduction de la réalité.

Plusieurs équipes ont déjà mis en place des procédures de simulation afin d'améliorer certains processus. Les HUG sont les pionniers en la matière en Europe et sont à l'origine de plusieurs études sur l'usage de la simulation pour mieux comprendre les facteurs humains. La première étude a permis d'évaluer la «Performance dans les calculs, avant et après une formation théorique» (54). La seconde a comparé la «Mesure de la précision de dilution sans et avec contrôle gravimétrique» (8). Enfin *Carrez L.* en 2015 a analysé l'«Impact de la charge de travail sur la précision et le risque d'erreur» (55).

Dans l'esprit de ces études, nos tests de simulation vont nous permettre d'identifier les défaillances de notre système et d'apporter les mesures nécessaires à l'amélioration de notre processus.

II. OBJECTIFS

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer la performance de DRUGCAM® en activité réelle de production et de la comparer à nos anciennes pratiques, à savoir le double contrôle visuel. Le critère d'efficacité défini correspond au nombre d'erreurs de volume de seringue réalisées par le double contrôle visuel et DRUGCAM®. Cette comparaison a été permise par simulation effectuée sur une plage horaire définie comme étant celle où les conditions de travaux sont considérées comme les plus critiques pour les préparateurs (le « WORST CASE »).

L'étude du contexte dans lequel est effectué ce travail, ainsi que l'analyse des non conformités et des différentes données recueillies dans nos tableaux de bord, nous ont permis d'élargir nos objectifs. En effet, de façon complémentaire à notre objectif principal, nous nous sommes intéressés aux facteurs influençant la performance de DRUGCAM®, afin de comprendre l'origine des erreurs enregistrées. Après analyse de la bibliographie, il semblerait que les interruptions de tâches soient un des facteurs les plus fréquents (56).

Nous verrons alors comment définir les interruptions de tâche propres à notre unité et mesurerons leur impact.

Enfin, après analyse de nos résultats, notre dernière partie s'intéressera aux solutions à mettre en place face aux facteurs perturbants la production des préparations, afin d'optimiser notre activité dans les meilleures conditions de sécurité.

III. METHODOLOGIE

III.1. Evaluation de la performance de DRUGCAM®

III.1.1. Choix de la méthodologie : les différentes hypothèses.

Comme vu précédemment, le but de la simulation est de créer des situations, des scénarios dans un environnement réaliste afin d'évaluer des acquis ou des performances. Nous nous sommes donc basés sur cette définition pour élaborer une méthodologie de travail en accord avec les recommandations de l'HAS afin de comparer l'efficacité de DRUGCAM® versus le contrôle visuel humain (57).

Plusieurs idées ont été approfondies et deux méthodologies se sont démarquées.

Méthodologie n°1 :

La première méthodologie consiste à créer des scénarios faussés. Sur une fiche de fabrication d'une préparation pour un patient X, une erreur est immiscée.

Seul le testeur ou un préparateur dans la confiance est au courant de cette erreur. Nous évaluons en parallèle l'identification potentielle de l'erreur par DRUGCAM® ou le contrôle visuel humain.

Tableau 5 : Exemple de scenario méthodologie n°1

	Patient	Traitement	Conditionnement	Volume final	Erreur
<u>scenario 1</u>	Mme X	Méthotrexate en IT	seringue de 1 ml	Vf = 0,46 ml	Le préparateur montre un Vf = 0,49 ml
<u>scenario 2</u>	Mr Y	Paclitaxel en perfusion	poche de perfusion	Vf = 156 ml	Le préparateur montre un flacon d'Avastin

L'avantage de cette méthode est qu'elle se rapproche au plus près de la réalité de l'activité de production et du processus de fabrication des préparations. De par le fait que cette technique se rapproche au mieux des conditions réelles de production, la simulation est d'autant plus avantageuse qu'elle permet un recueil de données plus simple. Ce recueil est relativement rapide et conséquent pour l'interprétation des résultats car il y a autant d'erreurs que de présentations de volume (le contrôle visuel humain a détecté l'erreur : oui ou non). Cependant, les recommandations de l'HAS sont claires : «Les séances de simulation ne doivent pas interférer avec la prise en charge des patients en cours de soins (...) les

conditions de sécurité doivent être assurées et les consommables utilisés en simulation seront identifiés clairement comme n'étant plus utilisables pour des patients» (47).

Dans ce cas le risque estimé trop important qu'une erreur ne soit pas interceptée avant que la préparation soit livrée au service a conduit à l'abandon de cette méthode. (Oubli du préparateur qui initie l'erreur, ou du pharmacien qui encadre la session de test).

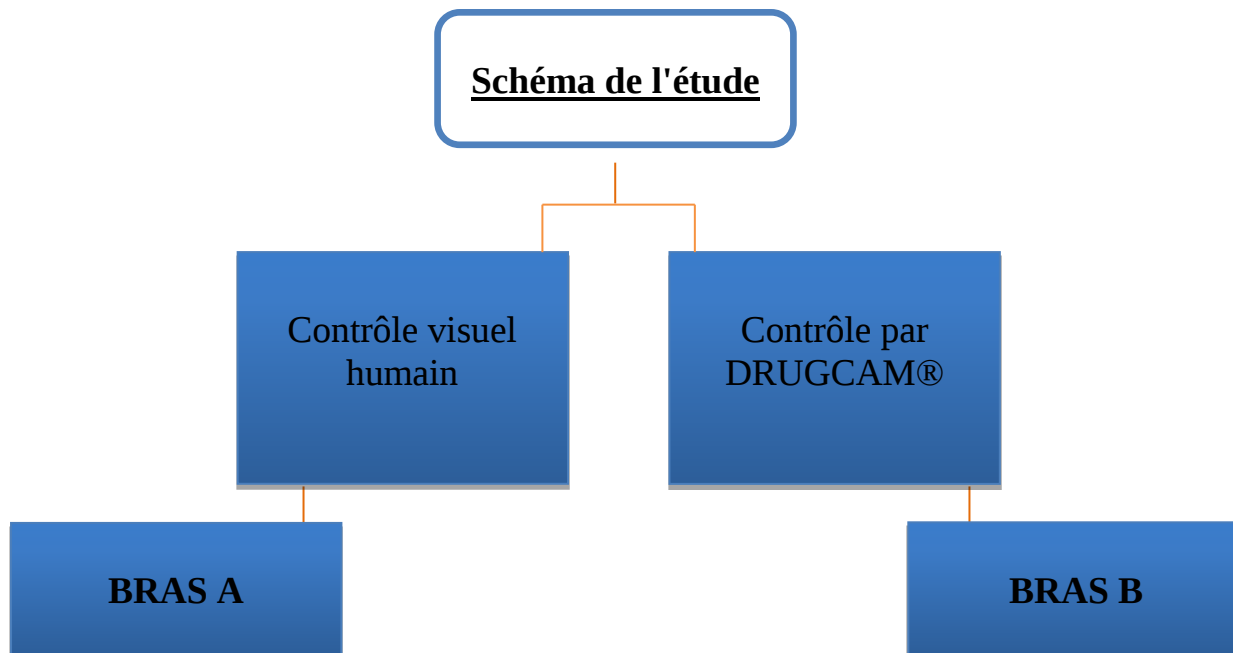
Méthodologie n°2 :

L'objectif est de trouver une nouvelle approche où aucune étape n'implique de près ou de loin la prise en charge du patient. Ainsi, des scénarios indépendants des fiches de fabrication des chimiothérapies programmées dans la journée sont créés.

Ces scénarios ne possèdent aucune erreur et le modèle du test se présente en deux bras :

Le **bras A** correspondant à la présentation au double contrôle visuel et le **bras B** correspondant à la présentation à DRUGCAM®, chaque scénario étant testé dans le bras A puis le bras B.

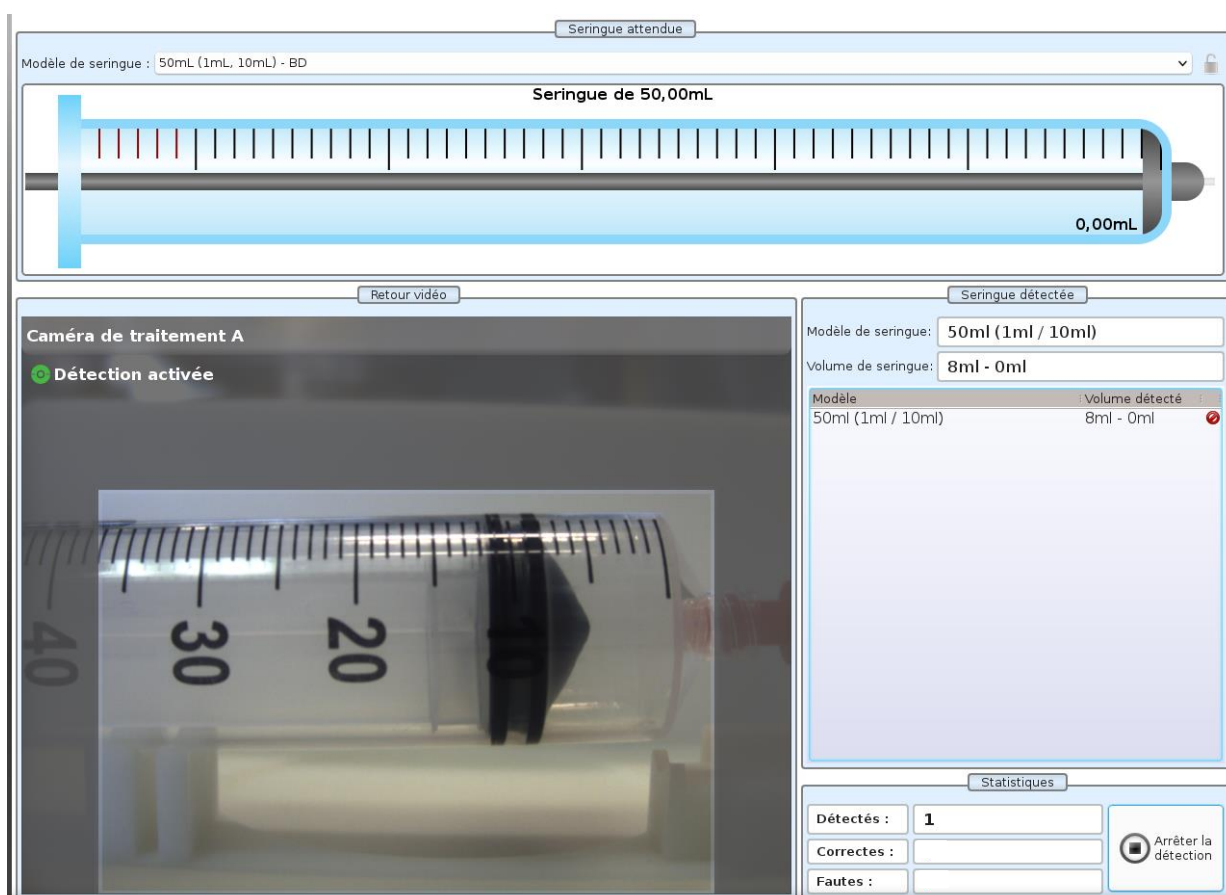
Figure 19 : Schéma des tests



L'avantage de cette méthodologie est que les scénarios établis n'ont aucun rapport avec la fabrication des préparations pour les patients pris en charge dans le service d'oncologie : il n'y a aucun risque d'interférence car les tests sont effectués sur un poste de travail qui leur est consacré. Ils restent tout de même effectués dans un environnement proche du réel car en pleine activité de production.

Le logiciel DRUGCAM® possède un module de simulation. Ce dernier, développé pour effectuer des tests et des essais de préparations, permet la reconnaissance des flacons et la lecture des volumes comme lors d'une fabrication d'une préparation en production réelle.

Figure 20 : Module de simulation de DRUGCAM® permettant la reconnaissance du volume d'une seringue



L'inconvénient est que pour avoir des résultats pertinents, un grand nombre de test est à envisager pour détecter une erreur (du contrôle visuel humain ou de DRUGCAM®) : l'erreur n'étant pas initiée, elle devrait *a priori* arriver de façon tout à fait aléatoire.

Au vu des contraintes déontologiques et des contraintes de faisabilité, nous choisissons la méthodologie n°2 pour effectuer nos tests.

III.1.2. Les différents paramètres

Il faut alors définir un certain nombre de paramètres :

Quel matériel utiliser pour les tests ?

Plusieurs options sont envisageables : les scénarios peuvent comporter des contrôles sur les flacons de différentes molécules ou sur les types de conditionnements.

Après analyse des NC de notre URC, il apparaît qu'un grand nombre d'erreurs concernait la présentation des volumes sur les seringues, et face à la grande variabilité des combinaisons de scénarios possible avec ce conditionnement, nous décidons de créer une gamme de soixante-quinze seringues de taille et de volume différent (correspondant donc à soixante-quinze scénarios).

Les flacons et les étiquettes ainsi que les autres conditionnements type diffuseurs nous semblent moins pertinents dans cette méthodologie, au vu des déclarations des NC sur le tableau de bord du service.

A quel moment effectuer les tests ?

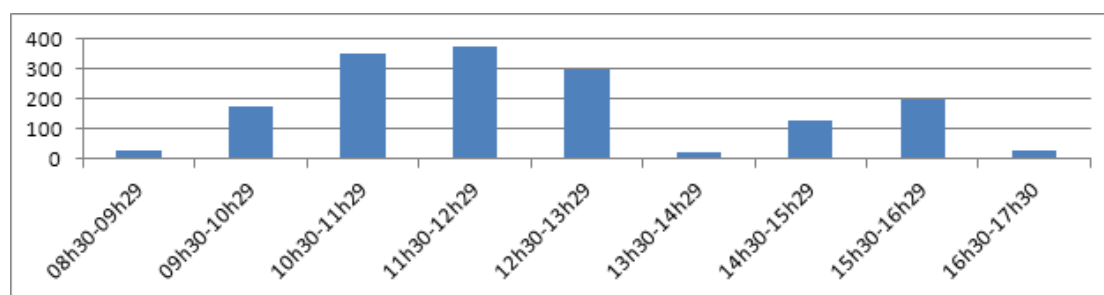
Le but de notre travail étant d'évaluer la performance de DRUGCAM® en activité réelle de production, les tests doivent être faits dans les conditions d'activité les plus extrêmes : le « WORST-CASE ».

Après avoir envisagé de façon subjective certains moments de la journée nous semblant « critiques » (heure proche du déjeuner avec apparition de sensation de faim, fin de journée avec baisse de concentration), il nous paraît plus juste de déterminer le créneau horaire de façon objective en fonction de la répartition de l'activité sur la journée.

A partir des données recueillies par le module DRUGCAM® CONTROL, une analyse pré-test a été effectuée sur le mois de juillet 2015 mettant en évidence un pic d'activité de production dans la journée entre 11h30 et 12h30. (Figure 24)

Ce créneau est donc défini comme étant le moment de session de nos tests.

**Figure 21 : Nombres de préparations par tranche horaire du 15 juin 2015 au 10 juillet 2015
(Analyse des données extraites du module CONTROL de DRUGCAM®)**

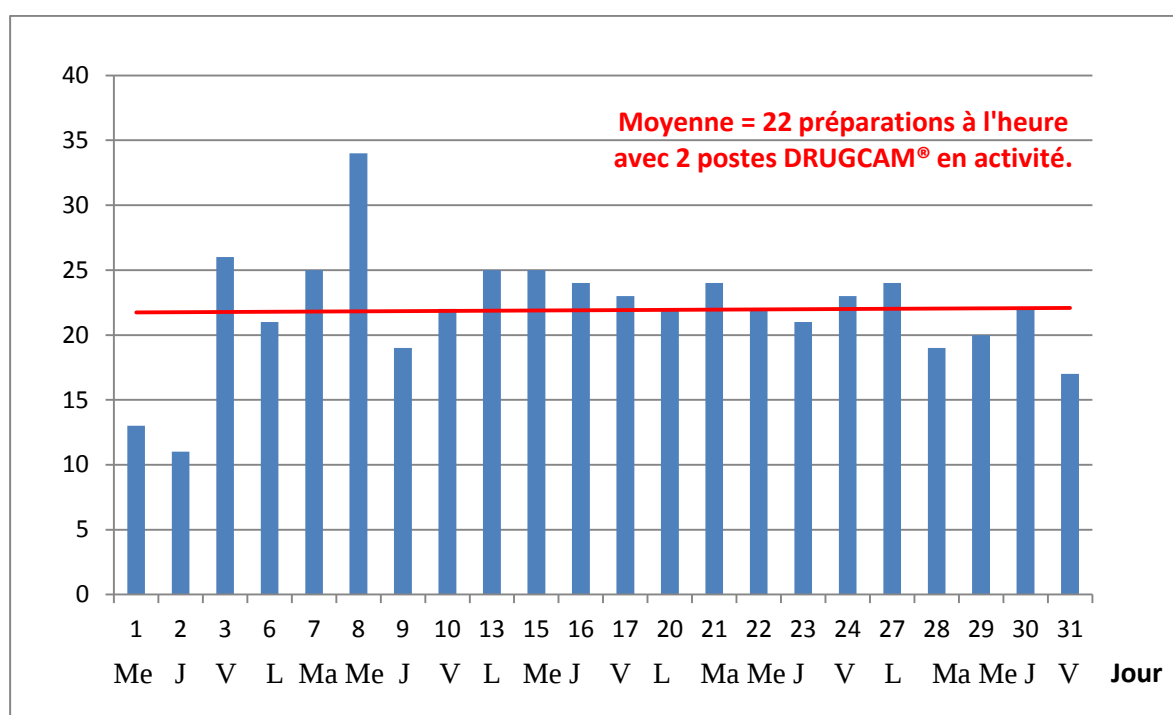


Combien de contrôle par session de 1 heure de test ?

En étudiant les données fournies par le module DRUGCAM® CONTROL, les chiffres montrent qu'en moyenne, un préparateur de notre unité fabrique dix préparations à l'heure (Figure 25). Au cours d'une préparation, au minimum, une étape de retrait de solvant et une étape de prélèvement du produit cytotoxique sont soumis au contrôle visuel.

Nous déterminons alors une présentation de vingt volumes différents sur les deux bras par heure lors de nos sessions de tests. Pour obtenir un nombre conséquent de présentation de seringues, trente jours de test sont programmés.

Figure 22 : Nombre de chimiothérapies fabriquées à l'aide de DRUGCAM® entre 11h30 et 12h30 en juillet 2015, deux postes de travail en activité



Dans le but de comprendre les causes des erreurs enregistrées dans nos tableaux de bord, il nous faut analyser les facteurs qui influencent les performances de DRUGCAM®.

D'après la bibliographie, il apparaît que les interruptions de tâches soient un facteur d'influence majeur dans la survenue des erreurs (56).

Aussi, afin de mesurer leurs impacts, il a fallu les définir.

III.2. Les causes des erreurs

III.2.1. Les interruptions de tâches

La fabrication d'une préparation cytotoxique est un ensemble de processus complexe allant de la validation pharmaceutique de la prescription jusqu'à la libération du produit préparé pour un patient donné. Chaque étape du processus constitue une source d'erreur, erreur qui peut être fatale pour le patient en bout de chaîne. De nombreuses études portant sur les interruptions de tâches lors de la prise en charge médicamenteuse ont montré que chaque interruption est associée à une augmentation du risque d'erreurs (58).

Mais comment définir l'interruption de tâche?

Selon l'HAS, l'interruption de tâche se définit comme « une interruption non prévue et non planifiée de l'exécution d'une activité humaine, initiée par une source interne ou externe au destinataire » (58). Le professionnel de santé va, au mieux, suspendre sa tâche initiale pour la reprendre ensuite, mais peut aller aussi jusqu'à effectuer une tâche imprévue, abandonnant totalement la tâche principale. Evidemment, ces interruptions de tâches sont obligatoires au travail d'équipe, elles traduisent la coordination et la communication entre les différentes personnes. A ce jour, l'interruption de tâches est donc perçue comme le fonctionnement normal d'une équipe et auquel les professionnels de santé se sont habitués. Mais elles peuvent être aussi néfastes, perturber l'attention, générer un stress et être la cause d'erreurs. Même si aucun consensus n'est défini autour de l'interruption de tâche, on sait qu'une interruption peut affecter le niveau d'attention, être chronophage et générer une surcharge d'information. Le processus cognitif est perturbé et le retour à l'activité principale nécessite une période de réadaptation pendant laquelle le professionnel de santé doit se remémorer les informations importantes, engendrant aussi une perte de temps.

Et les stimuli sont divers : l'étude du CHU de Saint Justine à Montréal (35), fait un partage intéressant des facteurs pouvant affecter le niveau d'attention. On trouve ainsi les facteurs intrinsèques : ils sont liés à la personne, interindividuels, comme la fatigue, le stress, la maladie, le manque de formation, un problème de compréhension d'un processus. Ou des facteurs extrinsèques : ils sont liés à l'environnement de la personne. Il peut s'agir du bruit, de conversations entre collègues, une interpellation par une autre personne, le téléphone etc...

Les études portant sur l'interruption de tâches sont très nombreuses dans les unités de soins, chez les infirmières et les médecins : il a été montré qu'une infirmière est interrompue en moyenne 6,7 fois par heure (58). Ou encore, une étude publiée dans le British Journal of Surgery montre un taux d'infection plus important lors de chirurgie abdominale lorsqu'une proportion de bavardage plus élevée est observée lors de la suture (59).

En pratique pharmaceutique, les études observationnelles sont moins nombreuses mais la littérature scientifique démontre l'importance des interruptions de tâches : selon une enquête américaine sur les causes d'erreurs de dispensation commises dans une pharmacie hospitalière, l'interruption de tâche est mise en cause dans 9,4% des situations (60).

Bien sûr, il est difficile d'isoler les conséquences réelles de l'interruption de tâche de l'ensemble des facteurs impliqués dans la survenue des erreurs mais il est important de mettre en place des actions pour minimiser ce phénomène. Tous les professionnels de santé créent et subissent des interruptions de tâches qui peuvent nuire à leurs capacités attentionnelles. Face à ces chiffres alarmants, l'HAS a considéré que l'interruption de tâche est une thématique avec de forts enjeux de sécurité et a décidé de développer un guide et des outils pour les professionnels de santé. «Les outils seuls ne suffisent pas, le fonctionnement de l'équipe est l'axe majeur (...) Faire un état des lieux des interruptions de tâches devrait permettre de repérer les situations à risque (...) les solutions doivent être personnalisées» (56) (58).

Dans la pratique d'une activité où l'erreur peut être fatale pour le patient, nous avons donc décidé de travailler sur cette notion d'interruption de tâche avec notre équipe, de mesurer l'impact de ce phénomène sur notre activité et d'y apporter des solutions.

Comme le préconise l'HAS dans son guide de janvier 2016 (42), l'important est de comprendre et d'analyser l'interruption de tâche en prenant en compte le secteur d'activité, l'environnement, les facteurs humains et organisationnels et les caractéristiques de l'interruption de tâche. Il nous est apparu évident alors d'effectuer un sondage auprès des préparateurs et autres pharmaciens de l'URC afin d'évoquer cette problématique. Il était important d'une part de prendre conscience des conséquences des interruptions de tâches mais aussi de repérer quelles étaient les situations à risque et celles qui causaient le plus de problème pour notre équipe.

III.2.2. Sondage auprès des préparateurs

Une réunion a été réalisée avec les préparateurs de l'URC pour discuter des conditions de travail et de l'interruption de tâche. Le but de cette réunion est de déterminer les éléments ou les interruptions de tâches gênants leur concentration lors de la fabrication d'une préparation. Après avoir défini ces éléments, une cotation a été attribuée en fonction du degré de perturbation de l'évènement.

Cinq préparateurs étaient présents, dont deux préparateurs permanents (temps plein à l'URC) et un animateur (interne en pharmacie).

Après avoir présenté le but et les objectifs de cette réunion, deux questions étaient posées :

- Quels sont les évènements/éléments/activités que vous jugez comme perturbants dans votre activité professionnelle et qui pourraient engendrer un risque d'erreur dans votre pratique ?
- Selon le même principe que pour l'évaluation de la douleur (échelle EVA), évaluez l'impact de l'évènement sur votre activité sachant que :

Score 1 = pas de perturbation dans mon travail, l'évènement n'est même pas perceptible.

Score 10 = perturbation inacceptable, je ne peux plus continuer à travailler.

Annexe 3 : Compte rendu de la réunion avec les préparateurs

Les résultats sont classés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Résultats du sondage des préparateurs
(Prep = préparateur, Prep* = préparateur permanent)

<u>Perturbations</u>	Prep 1	Prep 2	Prep 3	Prep 4*	Prep 5*	<u>Score moyen</u>
Téléphone	0	2	2	2	2	1.6
Vider le SAS ou rentrer les plateaux	6	8	7	6	6	6.6
Interphone	6	6	6	6	6	6
Voisin qui demande de l'aide	8	8	8	7	7	7.6
Information erronée sur la fiche de fabrication	7	6	7	7	7	6.8
Bavardage	6	6	4	6	6	5.6
Volume sonore	7	7	7	7	7	7
Présence du pharmacien	0	0	0	0	0	0
Sensation de faim	2	5	5	0	0	2.4

Il en ressort que l'interruption au cours de la fabrication d'une préparation par un collègue qui demande de l'aide est l'élément le plus critique exprimé par les préparateurs : ils expliquent cela par la difficulté à se replonger dans l'activité de laquelle ils ont été détournés sans faire d'erreur, ni oublier d'éléments. A l'inverse, la présence du pharmacien près d'eux lors de la manipulation ne les dérange pas, au contraire ils la qualifient même de rassurante. Cette réunion nous permet de rajouter un plus à notre méthodologie. En même temps que d'effectuer le contrôle des volumes sur les deux bras, le testeur observera aussi les conditions de travail et annotera la présence ou non de ces interruptions de tâches sur chaque lecture de volume. L'analyse des résultats permettra alors de nous montrer s'il existe une corrélation entre la survenue de l'erreur et l'interruption de tâche.

III.3. La méthode

III.3.1. Principe

Au final, à chaque session, pendant une heure, la performance de DRUGCAM® ainsi que celle du contrôle visuel humain sont testées dans des conditions réelles de production. Le testeur

immergé dans l'activité du service effectue vingt contrôles de volumes de seringues par contrôle visuel humain (bras A) puis par vidéo contrôle (bras B).

Une deuxième partie de la méthodologie concerne l'observation des conditions de travail de l'équipe : le testeur relève les éléments perturbants et les interruptions de tâches pendant la lecture du volume.

III.3.2. Matériels

✓ Les seringues

Suite au choix et à l'élaboration de notre méthodologie, il nous faut donc constituer une gamme de seringues de différentes tailles, contenant différents volumes. La gamme de nos seringues expérimentales se doit d'être variée mais aussi équitable (autant de grandes seringues que de petites, de même pour les volumes).

Nous avons donc utilisé toutes les tailles de seringues présentes dans notre URC, à savoir :

50 ml : modèle BD Plastipak® Luer lok (référence 300865)

30 ml : modèle Penta® (référence 002022820F)

10 ml : modèle BD Plastipak® Luer lok (référence 305959)

3 ml : modèle BD syringe® Luer lok-Tip (référence 309658)

1 ml : BD Plastipak® Luer (référence 300013)

Figure 23 : Photographie des seringues



En fonction du type de graduation, quinze volumes sont définis pour chaque taille de seringue. Bien que les volumes soient choisis de façon subjective, ils se répartissent à peu près équitablement sur l'ensemble du volume de remplissage de la seringue.

Exemple avec la seringue de 50mL : trois volumes définis tous les 10mL :

De 0 à 10mL : v1=2mL, v2=4mL, v3=9mL

De 10mL à 20mL : v4=11mL, v5=15mL, v6=18mL

De 20mL à 30mL : v7=20mL, v8=22mL, v9=26mL

De 30mL à 40mL : v10=31mL, v11=33mL, v12=39mL

De 40mL à 50mL : v13=40mL, v14=45mL, v15=48mL.

Le même principe est appliqué pour les autres tailles de seringues.

Ainsi, une gamme de soixante-quinze volumes sur cinq tailles de seringues différentes est créée :

Tableau 7 : Récapitulatif des volumes des seringues

	Seringue 50 ml	Seringue 30 ml	Seringue 10 ml	Seringue 3 ml	Seringue 1 ml
1	2 ml	1 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,02 ml
2	4 ml	5 ml	0,6 ml	0,4 ml	0,10 ml
3	9 ml	6 ml	1,8 ml	0,6 ml	0,13 ml
4	11 ml	10 ml	2,0 ml	1,0 ml	0,21 ml
5	15 ml	12 ml	2,1 ml	1,1 ml	0,28 ml
6	18 ml	14 ml	3,6 ml	1,2 ml	0,32 ml
7	20 ml	15 ml	4,0 ml	1,3 ml	0,41 ml
8	22 ml	16 ml	4,8 ml	1,5 ml	0,47 ml
9	26 ml	19 ml	5,6 ml	1,8 ml	0,56 ml
10	31 ml	21 ml	6,2 ml	2,0 ml	0,64 ml
11	33 ml	22 ml	7,1 ml	2,1 ml	0,71 ml
12	39 ml	24 ml	7,8 ml	2,4 ml	0,80 ml
13	40 ml	25 ml	8,0 ml	2,6 ml	0,88 ml
14	45 ml	28 ml	9,6 ml	2,8 ml	0,91 ml
15	48 ml	30 ml	9,8 ml	3,0 ml	0,97 ml

Les soixante-quinze seringues sont remplies de sérum physiologique dans un isolateur équipé d'un poste DRUGCAM®. Nous utilisons le module de simulation de DRUGCAM® lors de la préparation des seringues : un seul manipulateur fabrique les seringues, chaque préparation de seringue est filmée et enregistrée dans un fichier.

Figure 24 : Photographie des seringues en cours de fabrication.



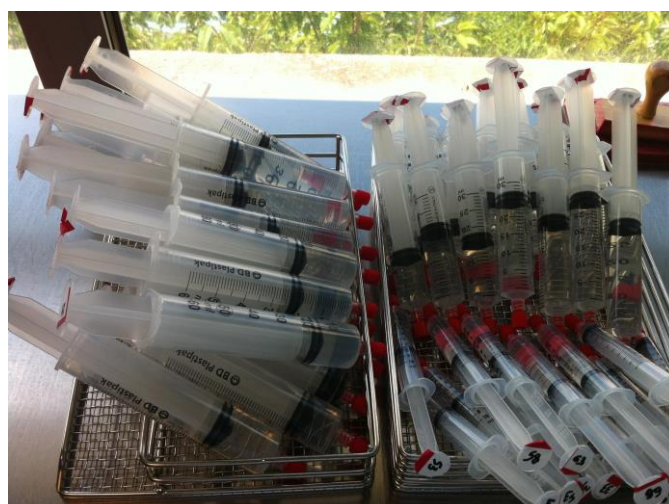
De plus, celles-ci sont conservées jusqu'à ce jour comme témoin physique des volumes présentés lors de nos tests. Pour compléter la vérification des volumes, un pharmacien extérieur à l'étude revérifie chaque volume de seringue.

Enfin, à chaque seringue est attribué un numéro (de 1 à 75). Cette numérotation est faite de façon aléatoire.

Tableau 8 : Attribution du numéro pour chaque volume de seringue

	Seringue 50 ml	Seringue 30 ml	Seringue 10 ml	Seringue 3 ml	Seringue 1 ml
1	1 2 ml	2 1 ml	3 0,2 ml	4 0,1 ml	5 0,02 ml
2	10 4 ml	9 5 ml	8 0,6 ml	7 0,4 ml	6 0,10 ml
3	11 9 ml	12 6 ml	13 1,8 ml	14 0,6 ml	15 0,13 ml
4	20 11 ml	19 10 ml	18 2,0 ml	17 1,0 ml	16 0,21 ml
5	21 15 ml	22 12 ml	23 2,1 ml	24 1,1 ml	25 0,28 ml
6	30 18 ml	29 14 ml	28 3,6 ml	27 1,2 ml	26 0,32 ml
7	31 20 ml	32 15 ml	33 4,0 ml	34 1,3 ml	35 0,41 ml
8	40 22 ml	39 16 ml	38 4,8 ml	37 1,5 ml	36 0,47 ml
9	41 26 ml	42 19 ml	43 5,6 ml	44 1,8 ml	45 0,56 ml
10	50 31 ml	49 21 ml	48 6,2 ml	47 2,0 ml	46 0,64 ml
11	51 33 ml	52 22 ml	53 7,1 ml	54 2,1 ml	55 0,71 ml
12	60 39 ml	59 24 ml	58 7,8 ml	57 2,4 ml	56 0,80 ml
13	61 40 ml	62 25 ml	63 8,0 ml	64 2,6 ml	65 0,88 ml
14	70 45 ml	69 28 ml	68 9,6 ml	67 2,8 ml	66 0,91 ml
15	71 48 ml	72 30 ml	73 9,8 ml	74 3,0 ml	75 0,97 ml

Figure 25 : Photographie des seringues numérotées



✓ Courbe d'apprentissage

Bien que l'utilisation de DRUGCAM® soit relativement intuitive, la manipulation pour la présentation des seringues devant la caméra nécessite une courbe d'apprentissage. En effet, afin que le volume soit détecté de façon correcte et immédiate, la seringue doit être présentée dans un sens précis et de telle sorte que les graduations soient bien visibles. Ainsi une phase d'apprentissage du geste de présentation du volume à la caméra DRUGCAM® a été effectué avant le début des tests pour écarter un biais de mauvaise utilisation du matériel dans les résultats.

✓ Les outils du recueil de données

Pour recueillir au mieux nos résultats, nous utilisons deux supports :

- une feuille de suivi : *Annexe 4*.

Une feuille est imprimée à chaque journée de test, elle comporte les numéros de seringues à faire contrôler. Le testeur recueille ainsi les résultats du contrôle visuel humain et le contrôle donné par DRUGCAM®.

Une partie est destinée à l'interruption de tâches : en observant les conditions de travail pendant la session, le testeur remplit les colonnes "perturbations" et "volontaire ou involontaire".

La colonne « perturbation » : le testeur doit noter la perturbation survenue au moment où le double contrôle visuel a été effectué. Suite à la réunion avec les préparateurs, un certain nombre d'événements ont été identifiés comme étant des perturbations pour le préparateur pendant son travail.

Il s'agit des points suivants :

- Le bavardage
- La demande d'aide (ou une question) d'un autre préparateur
- L'interphone
- Le téléphone
- La faim
- La présence du pharmacien

Si aucun événement ne survient au moment de la lecture du volume de la seringue, le testeur le précise également dans la colonne. Ainsi, la fréquence de survenue de chaque perturbation lors des séances de test est relevée.

La colonne « volontaire ou involontaire » : durant la séance de test, le testeur peut intervenir et jouer un rôle de perturbateur, le but étant de placer le préparateur dans les conditions de travail les plus critiques (« worst case »). Ainsi le testeur au moment de présenter la seringue peut essayer de déstabiliser le préparateur de différentes manières :

En lui parlant / distrayant

En lui posant des questions

En parlant fort ou en ricanant avec le préparateur voisin.

Cette notion est inscrite sur la feuille de suivi dans la colonne volontaire ou involontaire. (Une description plus précise pourra être notée dans la colonne commentaire)

-un tableau de recueil de données : *Annexe 5*.

A la fin de chaque session de test, toutes les données récoltées pendant la séance sont rentrées dans un tableau de résultats de données brutes : toutes les erreurs y sont reportées et toutes les perturbations. A chaque jour de test, les paramètres d'activité (nombre de préparations fabriquées sur la journée, nombre de préparations fabriquées entre 11h30 et 12h30), l'horaire de chaque présentation et le préparateur qui a effectué le contrôle sont relevés. La distinction entre les préparateurs « permanents » (qui travaillent à temps plein à l'URC) et les préparateurs « non permanents » (poste partagé entre l'URC et la pharmacie) est également notée.

Les résultats sont par la suite analysés et interprétés à l'aide de ce tableau.

III.3.3. Application

Comment se prépare une session ?

Une séance dure une heure : entre 11h30 et 12h30, ce créneau se révélant comme étant le « worst case » pour notre équipe : activité au maximum de son intensité.

A chaque séance, vingt seringues de tailles et de volumes différents seront présentées.

Comment sont choisies les seringues ?

Grâce à un site de randomisation ([http : //www.randomizer.org/](http://www.randomizer.org/)) les seringues sont triées selon une suite aléatoire. Pour une séance, vingt numéros de seringues sont choisis selon cette liste aléatoire. Chaque seringue est numérotée à l'aide d'une étiquette collée sur le piston, il n'y a plus qu'à récupérer les seringues sélectionnées pour la session dans la gamme proposée. Le tableau récapitulatif de la randomisation est présenté en *Annexe 6*.

Comment se déroule une session ?

En pratique le testeur se place à l'un des postes DRUGCAM®, comme s'il était préparateur. Au moment voulu, il choisit une des seringues sélectionnées pour la séance de test puis :

- dans un premier temps, il appelle le double contrôle visuel humain et montre la seringue au préparateur. Ce dernier donne le volume qu'il lit sur la seringue, un seul essai étant possible. Le volume est noté sur la feuille de suivi. **(Bras A)**
- dans un deuxième temps, une fois le préparateur parti, le testeur présente la seringue à DRUGCAM® et note sur la feuille de suivi le volume donné sur l'écran. **(BRAS B)**

Comment sont recueillies les données ?

A chaque présentation de la seringue, le testeur doit noter sur la feuille de suivi :

Le numéro de seringue présentée

L'heure de la présentation

Les volumes énoncés

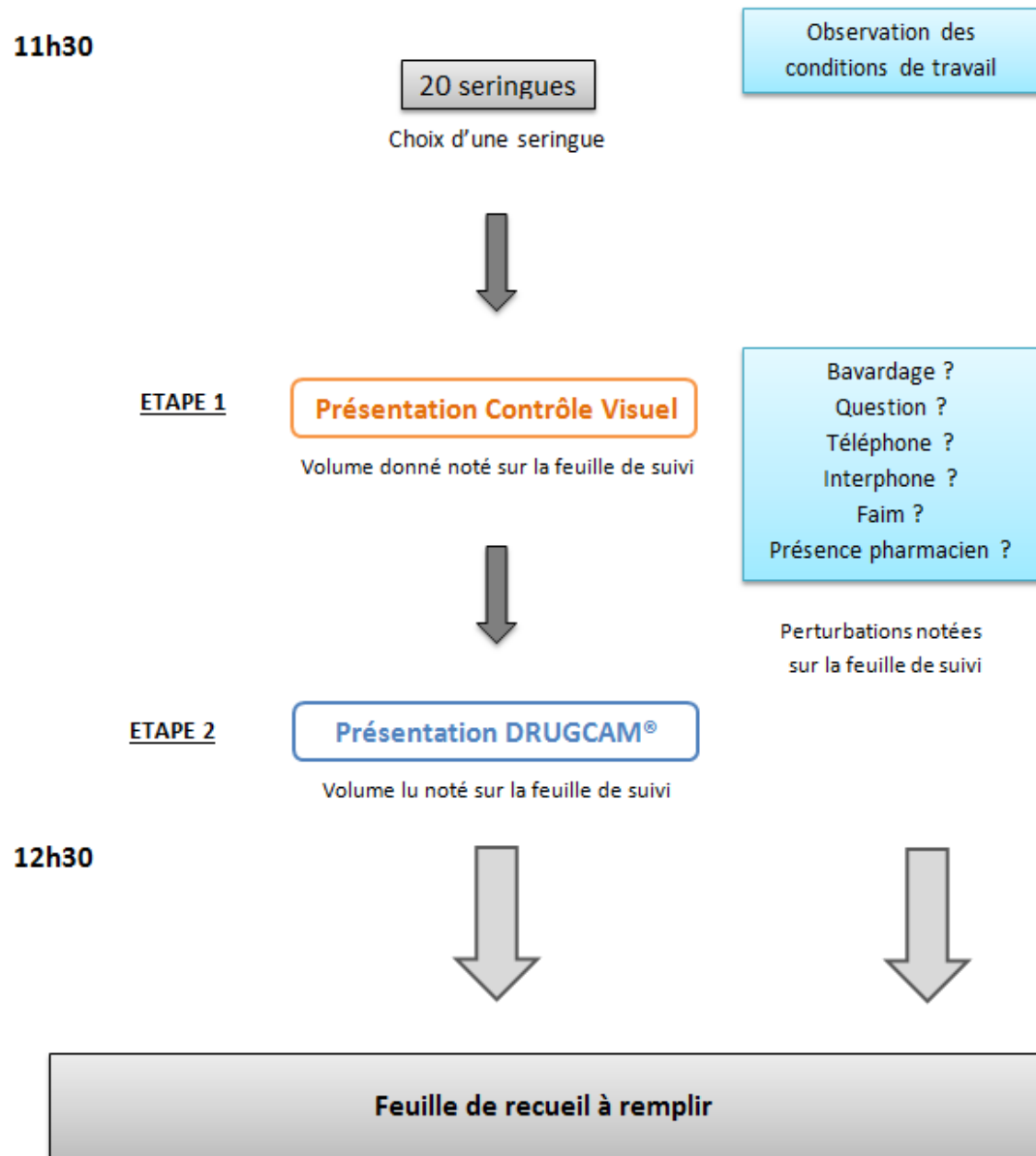
Les perturbations

Le testeur note si les perturbations étaient « volontaires » ou « involontaires ».

Il est important de dénombrer chaque perturbation et de noter l'heure de survenue pour pouvoir estimer une fréquence de la perturbation et si cette dernière coïncide avec une erreur éventuelle.

Figure 26 : Les différentes étapes des sessions de test

Cheminement d'une session de test



IV. LES RESULTATS

Notre étude a permis d'évaluer la performance de deux méthodes de contrôle : le contrôle visuel humain et le système de vidéo numérique DRUGCAM®.

Les résultats ont été obtenus après trente jours de test sur une période s'étalant de juillet 2015 à août 2016. Les journées de test ont été choisies de façon tout à fait aléatoire. Sur les trente jours, pendant une heure entre 11h30 et 12h30, vingt volumes différents sont présentés au contrôle visuel humain puis à DRUGCAM®, soit un total de six cents présentations de volume dans chaque bras sur l'ensemble de l'étude. Il y avait soixante-quinze volumes possibles avec cinq modèles de seringues différents (50ml, 30ml, 10ml, 3ml et 1ml). Lors des tests, six types de perturbations ont été observés et analysés et onze préparateurs différents ont participé à l'étude.

Pour chaque critère, nous avons effectué une analyse statistique.

IV.1. Premier objectif : taux d'erreurs des méthodes de contrôle

IV.1.1. Le contrôle visuel humain

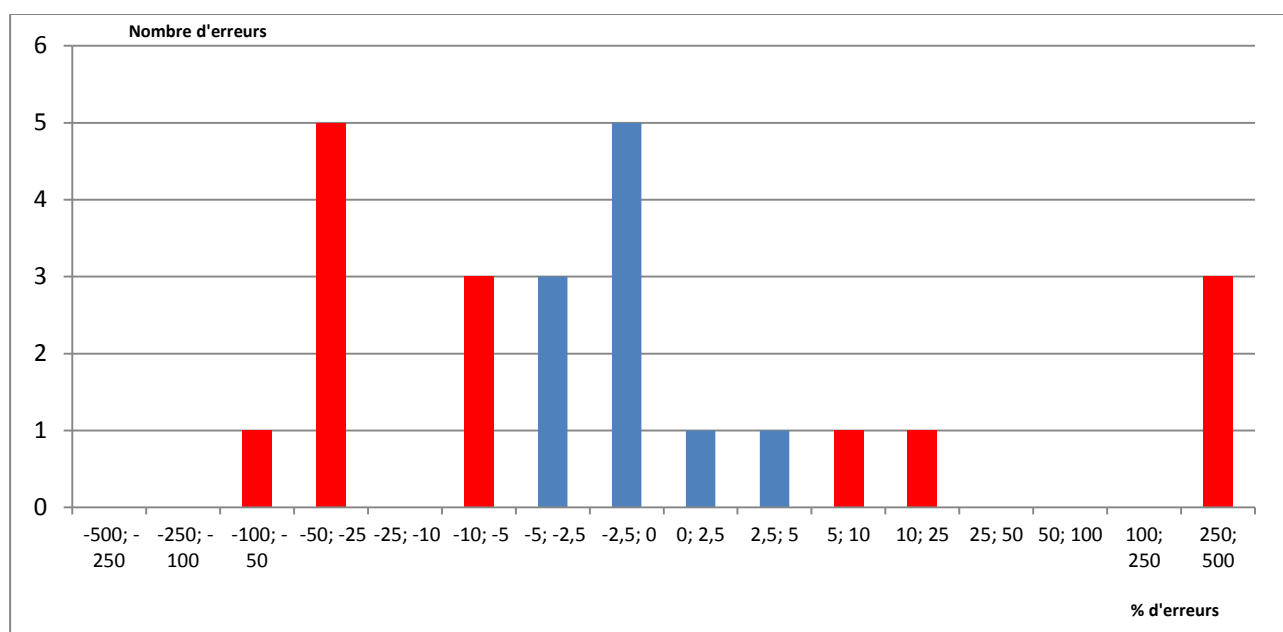
Avec vingt-quatre erreurs au cours des six cents présentations de volumes, le taux d'erreur observé pour le contrôle visuel humain est de 4,00% : dans ces cas-là, le préparateur a donné un mauvais volume par rapport au contenu réel de la seringue montrée, avec une déviation d'au moins une graduation par rapport à la réalité.

En détaillant un peu plus les résultats, on observe sur ces vingt-quatre erreurs que sept volumes énoncés étaient supérieurs au volume réel (donc en surdosage) et dix-sept étaient inférieurs (donc en sous dosage). La moyenne de la déviation du volume sur les erreurs en surdosage est de 0,25ml [0,01; 2,4] et -0,43ml [-12,9; -0,01] pour les erreurs en sous dosage. Concernant les erreurs en surdosage, ces dernières représentent 70% des erreurs totales avec une moyenne de pourcentage d'erreur à 97,5% [1,03%; 400%]. 29% des erreurs totales sont des sous dosages. La moyenne de pourcentage d'erreur est de -21,2% [-63,7%; -1,1%].

Pour la pharmacopée européenne une marge de +/- 10% par rapport à la dose cible est un critère de qualité acceptable pour une chimiothérapie. Du point de vue clinique, il n'existe pas de réglementation concernant la précision des doses des chimiothérapies mais le plus

souvent le chiffre de 5% est pris comme tolérance acceptable d'une préparation de chimiothérapie en clinique(8). Sur les vingt-quatre erreurs commises par notre équipe lors des tests, quatorze d'entre elles sont en dehors des limites de tolérances acceptables, soit 58% des erreurs commises qui pourraient entraîner une préparation non conforme.

Figure 27 : Répartition des erreurs de volumes commises par le double contrôle visuel



En rouge, les erreurs en dehors des limites de tolérance acceptables.

Avec vingt-quatre erreurs commises sur trente heures de test, les résultats nous montrent qu'il existe un risque qu'une erreur de lecture sur un volume peut potentiellement survenir toutes les soixante-quinze minutes. En extrapolant à une matinée de travail allant de 8h30 à 13H30, environ quatre erreurs pourraient être commises par nos préparateurs.

L'INCa (Institut National du Cancer) publie en 2015 son rapport annuel sur les cancers en France dénombrant 2 306 000 séances de chimiothérapie réalisées dans les établissements de court séjour sur l'année précédente. En se référant à notre activité, nous pouvons considérer qu'une séance de chimiothérapie regroupe deux préparations, soit 4 600 000 préparations fabriquées en France sur l'année 2014. En transposant nos résultats (vingt-quatre erreurs pour six cents présentations de volumes) aux données de l'INCa, c'est environ 370 000 erreurs de volume réalisées sur le territoire français en un an.(61)

IV.1.2. DRUGCAM®

Sur les six cents volumes présentés à la caméra, DRUGCAM® a fait une seule erreur : lors de la première journée de test, le logiciel donne un volume de 47ml sur une seringue de 50ml alors que le volume réel contenu dans la seringue est de 48ml. La déviation de cette erreur de -1ml, engendre une précision de dose de -2,08% par rapport à la dose théorique. Malgré l'erreur, la dose délivrée reste dans les limites de tolérance acceptable. Sur les autres journées de test, DRUGCAM® a lu toutes les présentations au premier essai et donné le volume réel contenu dans la seringue sans autre erreur. Le taux d'erreur pour DRUGCAM® est donc de 0,17%.

L'ensemble des données pour chaque erreur est repris dans le tableau récapitulatif suivant :

Tableau 9 : Données brutes des tests

Contrôle visuel

erreur	seringue n°	type seringue	volume contenu	volume donné	surdosage	sous dosage	déviatio	erreur relative	erreur absolue	%
1	16	1 ml	0,21	0,20		x	- 0,01 ml	-0,04700	0,047	-4,70%
2	66	1 ml	0,91	0,90		x	- 0,01 ml	-0,01100	0,011	-1,10%
17	42	30 ml	19	6,90		x	-12,1 ml	-0,63684	0,637	-63,68%
4	48	10 ml	6,2	6,4	x		+ 0,2 ml	0,03226	0,032	3,23%
5	75	1 ml	0,97	0,98	x		+ 0,01 ml	0,01031	0,010	1,03%
12	3	10 ml	0,20	0,10		x	- 0,1 ml	-0,50000	0,5	-50,00%
18	3	10 ml	0,2	0,10		x	- 0,1 ml	-0,50000	0,5	-50,00%
19	8	10 ml	0,6	0,30		x	- 0,3 ml	-0,50000	0,5	-50,00%
9	34	3 ml	1,3	1,6	x		+ 0,3 ml	0,23077	0,231	23,08%
10	15	1 ml	0,13	0,14	x		+ 0,01 ml	0,07692	0,077	7,69%
21	8	10 ml	0,6	0,30		x	- 0,3 ml	-0,50000	0,5	-50,00%
22	3	10 ml	0,2	0,10		x	- 0,1 ml	-0,50000	0,5	-50,00%
13	5	1 ml	0,02	0,10	x		+ 0,08 ml	4,00000	4	400,00%
14	8	10 ml	0,6	3	x		+ 2,4 ml	4,00000	4	400,00%
15	5	1 ml	0,02	0,10	x		+ 0,08 ml	4,00000	4	400,00%
3	24	3 ml	1,1	1,0		x	- 0,1 ml	-0,09091	0,091	-9,09%
11	15	1 ml	0,13	0,12		x	- 0,01 ml	-0,07692	0,077	-7,69%
23	15	1 ml	0,13	0,12		x	- 0,01 ml	-0,07692	0,077	-7,69%
7	16	1 ml	0,21	0,20		x	- 0,01 ml	-0,04762	0,048	-4,76%
16	16	1 ml	0,21	0,20		x	- 0,01 ml	-0,04762	0,048	-4,76%
24	45	1 ml	0,56	0,55		x	- 0,01 ml	-0,01786	0,018	-1,79%
20	48	10 ml	6,2	6,10		x	- 0,1 ml	-0,01613	0,016	-1,61%
6	55	1 ml	0,71	0,70		x	- 0,01 ml	-0,01408	0,014	-1,41%
8	66	1 ml	0,91	0,90		x	- 0,01 ml	-0,01099	0,011	-1,10%

DRUGCAM®

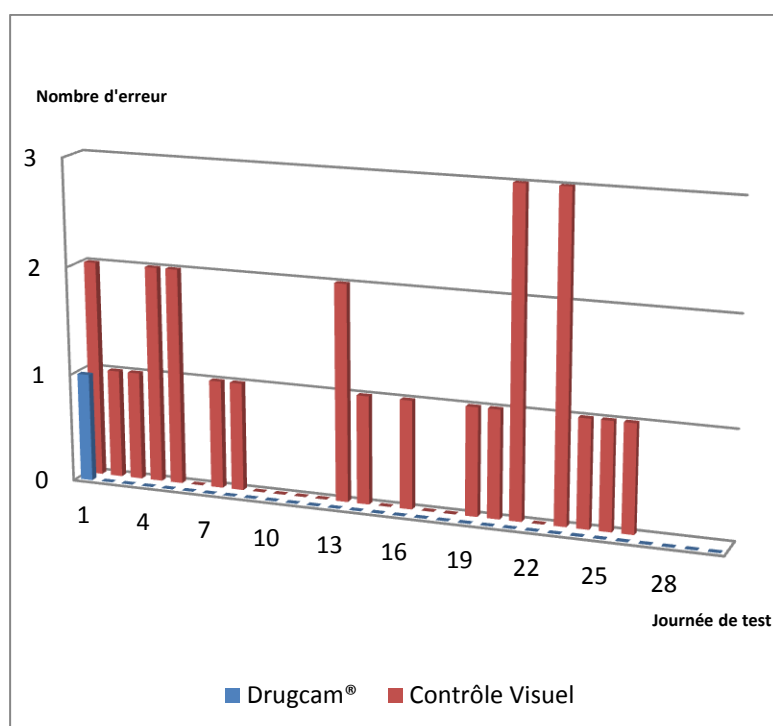
erreur	seringue n°	type seringue	volume contenu	volume donné	surdosage	sous dosage	déviatio	erreur relative	erreur absolue	%
1	71	50 ml	48	47		x	- 1 ml	-0,021	-0,021	-2,13%

IV.1.3. Comparaison des deux méthodes de contrôle.

Les différentes données relevées au cours de notre étude ont été analysées par des tests statistiques. Les *annexes 7 et 8* représentent une partie de toutes les données brutes recueillies.

Pour comparer les deux méthodes, nous avons étudié le critère d'efficacité défini pour notre étude correspondant au nombre d'erreurs réalisées par le contrôle visuel d'une part et DRUGCAM® d'autre part. Nous obtenons un nombre d'erreur dans les deux bras pour chaque jour de test :

Figure 28 : Répartition des erreurs commises par le contrôle visuel et DRUGCAM®



	Contrôle Visuel	DRUGCAM®
Jour 1	2	1
Jour 2	1	0
Jour 3	1	0
Jour 4	2	0
Jour 5	2	0
Jour 6	0	0
Jour 7	1	0
Jour 8	1	0
Jour 9	0	0
Jour 10	0	0
Jour 11	0	0
Jour 12	0	0
Jour 13	2	0
Jour 14	1	0
Jour 15	0	0
Jour 16	1	0
Jour 17	0	0
Jour 18	0	0
Jour 19	1	0
Jour 20	1	0
Jour 21	3	0
Jour 22	0	0
Jour 23	3	0
Jour 24	1	0
Jour 25	1	0
Jour 26	1	0
Jour 27	0	0
Jour 28	0	0
Jour 29	0	0
Jour 30	0	0

Graphiquement, il apparaît nettement que le contrôle visuel humain commet plus d'erreurs que la machine. Pour le prouver, un test de comparaison des pourcentages d'erreur sur des séries appariées (Test de Mac Nemar), avec un $p < 0.001$, montre qu'il y a bien une différence très hautement significative entre les deux taux d'erreurs. (*Annexe 9*)

En conclusion, le taux d'erreur du contrôle humain et le taux d'erreur de DRUGCAM® sont significativement différents. Le taux d'erreur du contrôle visuel humain est nettement supérieur.

IV.2. Second objectif : les facteurs influents

Comme expliqué dans les objectifs de notre travail, nous nous sommes intéressés aux facteurs qui pouvaient influencer la performance des deux méthodes de contrôle afin de comprendre l'origine des erreurs enregistrées. Avec une seule erreur sur six cents présentations, l'origine de l'erreur pour DRUGCAM® est simple à analyser. L'origine des erreurs survenues avec le contrôle visuel est plus complexe à définir. Pour comprendre cela, il nous a semblé pertinent d'observer l'environnement et les conditions de travail des préparateurs. Les effets volume d'activité, opérateur, seringue et perturbation ont été particulièrement étudiés. Les différents facteurs observés durant l'étude ont-ils une influence sur l'apparition des erreurs?

Pour cela, nous analysons chaque critère par un test de comparaison des pourcentages (Test du χ^2). Lorsque les effectifs sont trop petits, une correction de Yates est effectuée ou un test de Fisher est utilisé. Nous nous plaçons en conditions bilatérales avec un seuil α à 0,05. Le détail des tests se trouve en *Annexe 9*.

IV.2.1. Volume d'activité

Lors de chaque journée de test, les données de l'activité de l'unité ont été relevées.

La plus grosse journée en terme d'activité, un mercredi, a enregistré cent quarante préparations avec dix-neuf préparations sur l'heure de test, aucune erreur n'est relevée.

La journée où l'activité a été la plus intense sur la période du test montre vingt-neuf préparations sur l'heure et cent trente préparations sur la journée. Ce jour-là, un mercredi

aussi, trois erreurs ont été commises. A l'inverse, la journée la plus calme avec soixante-onze préparations journalières et vingt-une fabriquées entre 11h30 et 12h30 enregistre deux erreurs (un vendredi). Lorsque l'activité est la plus faible sur le créneau horaire des tests (quatorze préparations, un mardi) aucune erreur n'est commise.

Tableau 10 : Récapitulatif des données sur trente jours de test en fonction du niveau d'activité

Jour	Date	Nombre prep/j	Nombre prep/h	Nombre d'erreur
Jour 1	27/07/2015	81	19	2
Jour 2	28/07/2015	109	22	1
Jour 3	29/07/2015	72	17	1
Jour 4	03/08/2015	88	19	2
Jour 5	04/08/2015	114	28	2
Jour 6	05/08/2015	108	20	0
Jour 7	06/08/2015	100	25	1
Jour 8	07/08/2015	60	19	1
Jour 9	10/08/2015	127	27	0
Jour 10	11/08/2015	120	24	0
Jour 11	28/06/2016	118	18	0
Jour 12	30/06/2016	97	15	0
Jour 13	01/07/2016	71	21	2
Jour 14	05/07/2016	121	15	1
Jour 15	06/07/2016	107	24	0
Jour 16	18/07/2016	105	21	1
Jour 17	20/07/2016	140	19	0
Jour 18	26/07/2016	115	23	0
Jour 19	27/07/2016	122	20	1
Jour 20	28/07/2016	103	18	1
Jour 21	01/08/2016	105	28	3
Jour 22	02/08/2016	86	14	0
Jour 23	03/08/2016	130	29	3
Jour 24	04/08/2016	108	16	1
Jour 25	09/08/2016	121	15	1
Jour 26	10/08/2016	137	23	0
Jour 27	12/08/2016	108	23	0
Jour 28	16/08/2016	121	17	0
Jour 29	18/08/2016	117	23	0
Jour 30	19/08/2016	84	11	0

En rouge les journées avec le plus d'activité (journalière et sur le créneau 11h30/12h30), en vert les journées avec les activités les plus faibles.

Pour analyser si l'intensité de production de l'URC avait une influence sur la survenue des erreurs, nous avons classé l'activité de l'URC en fonction du nombre de préparations fabriquées en se basant sur les données recueillies pendant les tests (minimum de préparation par jour à soixante préparations, maximum à cent quarante) :

- En dessous de quatre-vingt-six préparations par jour, l'activité est considérée comme faible
- Entre quatre-vingt-six et cent douze préparations par jour, l'activité est modérée
- Au-delà de cent douze préparations, l'activité est importante.

Sur trente jours de test, six journées ont présenté une activité faible et comptabilisées six erreurs, onze avait une activité modérée avec dix erreurs enregistrées. Enfin une activité importante a été observée sur treize journées et huit erreurs ont été relevées.

Tableau 11 : Répartition des erreurs en fonction du niveau d'activité de production

<u>Niveau d'activité</u>	<u>Nombre de préparations</u>	<u>Nombre de journée</u>	<u>Nombre de présentations de volume</u>	<u>Nombre d'erreurs cumulées</u>	<u>Fréquence d'erreurs</u>
<u>Faible</u>	< 86	6	120	6	5,0%
<u>Modérée</u>	86 à 112	11	220	10	4,5%
<u>Important</u>	> 112	13	260	8	3,1%

Après analyse statistique, il semble qu'il n'y a pas de différence significative entre les niveaux d'activité ($p=0,589$; test χ^2). L'activité ne semble pas influencer sur la survenue des erreurs. Nous nous sommes aussi demandés si le taux d'erreur variait en fonction du jour de la semaine :

Tableau 12 : Répartition des erreurs en fonction du jour de la semaine

<u>Jour</u>	<u>Nombre de séries de test</u>	<u>Nombre de présentations de volume</u>	<u>Nombre d'erreurs cumulées</u>	<u>Fréquence d'erreurs</u>
<u>Lundi</u>	5	100	8	8,0%
<u>Mardi</u>	9	180	5	2,8%
<u>Mercredi</u>	8	160	5	3,1%
<u>Jeudi</u>	5	100	3	3,0%
<u>Vendredi</u>	3	60	3	5,0%

Avec cinq séries de test, le lundi est la journée qui a cumulé le plus d'erreurs. Pourtant, comme pour le niveau d'activité, les tests statistiques ne permettent pas de montrer qu'il y a une différence sur les taux d'erreur avec les autres jours de la semaine ($p=0,272$; test Fisher).

De même, une analyse statistique sur la survenue de l'erreur en fonction de l'horaire a été effectuée, mais sans succès elle n'a pas montré de différence significative sur la survenue de l'erreur en début ou en fin de séance ($p=0,120$; test de Fisher).

Tableau 13 : Répartition des erreurs en fonction de l'horaire

	Entre 11h30 et 11h45	Entre 11h45 et 12h00	Entre 12h00 et 12h15	Entre 12h15 et 12h30
Nombre d'erreurs	1	5	9	9
Taux d'erreur %	0,83	3,68	6,77	4,81

IV.2.2. Effet opérateur

Au total, onze préparateurs ont participé à l'étude. A chaque journée de test, le préparateur choisi pour effectuer le contrôle visuel était le préparateur "petite main". Ce terme, utilisé dans notre organisation, désigne le préparateur qui prépare les plateaux comportant les produits nécessaires à une préparation et qui organise l'activité de l'unité en répartissant le travail entre chaque manipulateur. Le préparateur a une activité polyvalente au sein de l'URC : il peut être "petite main", effectuer le contrôle visuel un jour et manipuler dans l'isolateur pour fabriquer des préparations le lendemain. L'organisation de l'équipe étant déterminée au départ de l'activité le matin, le choix du préparateur qui fera le contrôle visuel des tests (à 11h30) est donc totalement aléatoire.

Tableau 14 : Taux d'erreur en fonction des préparateurs

<u>Préparateur</u>	<u>Nombre de séries de test</u>	<u>Nombre de présentations de volume</u>	<u>Nombre d'erreurs cumulées</u>	<u>Taux d'erreur</u>
<u>N°1</u>	3	60	4	7%
<u>N°2</u>	4	80	1	1%
<u>N°3</u>	2	40	1	3%
<u>N°4</u>	10	200	13	7%
<u>N°5</u>	1	20	1	5%
<u>N°6</u>	3	60	1	2%
<u>N°7</u>	2	40	0	0%
<u>N°8</u>	1	20	0	0%
<u>N°9</u>	1	20	2	10%
<u>N°10</u>	1	20	0	0%
<u>N°11</u>	2	40	1	3%

Les taux d'erreur varient entre 0% et 10% en fonction des préparateurs.

Le facteur humain est une variable difficile à interpréter, le nombre d'erreurs est évidemment différents d'un préparateur à l'autre mais cette différence est-elle significative ? Bien que les taux d'erreur entre les préparateurs semblent relativement variables, les tests ne démontrent pas que cette différence est significative ($p=0,331$; *test de Fisher*). Le paramètre préparateur n'est pas un critère prépondérant dans l'apparition des erreurs.

Le paramètre « qualité de l'opérateur » a été aussi relevé et analysé : les préparateurs n°1, 2, 4, 8 et 9 sont des préparateurs « permanents » de l'URC, 100% de leur temps de travail est consacré à l'URC. Les autres préparateurs partagent leur activité avec la pharmacie. Nous nous sommes demandés si l'expérience de l'activité influencée sur la survenue de l'erreur. Sur les onze préparateurs qui ont participé à l'étude, les permanents (au nombre de cinq) ont effectué dix-sept sessions de test, soit trois cent quarante présentations de volume. Vingt erreurs ont été commises au total. Les autres préparateurs ont cumulé onze séances et donc deux cent vingt présentations de volume avec quatre erreurs d'enregistrées.

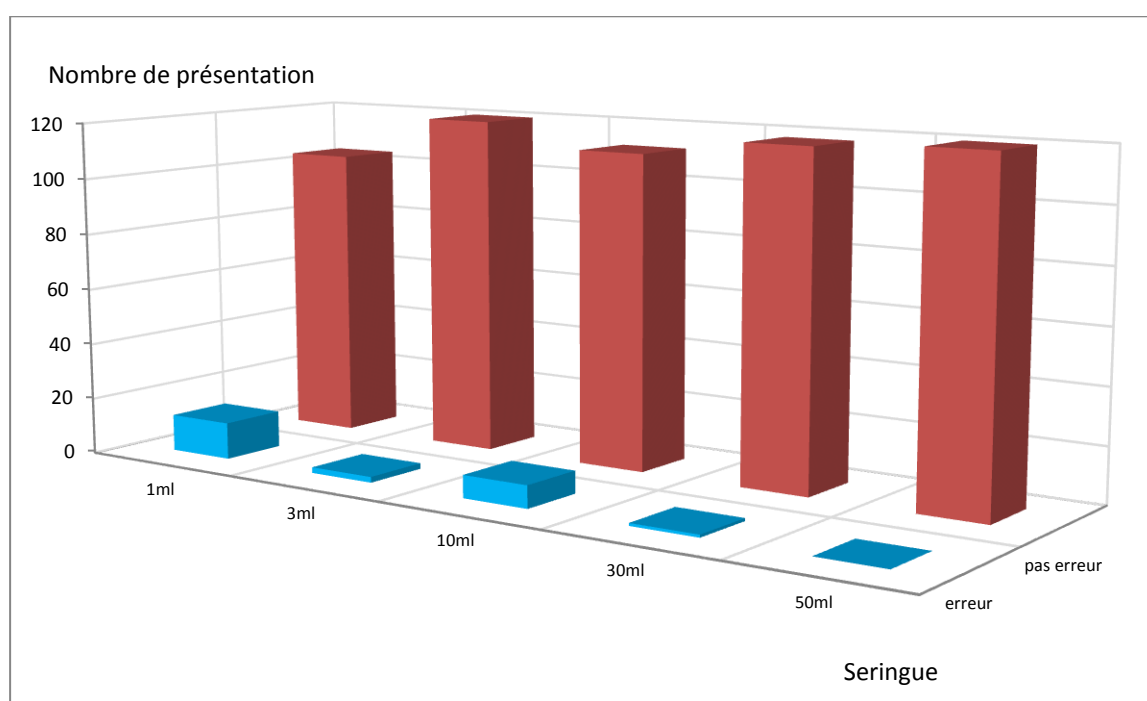
Avec un taux d'erreur à 5,3% chez les permanents et seulement 1,8% chez les non-permanents, les tests statistiques montrent que la différence entre les taux d'erreur est significative avec un p à 0,038 (*test du χ^2*).

IV.2.3. Effet seringue

Cinq modèles de seringue différents ont été utilisés, avec quinze volumes de remplissage par seringue. La répartition des présentations de chaque seringue était aléatoire. Le nombre d'erreur par modèle de seringue a été évalué :

Figure 29 : Taux d'erreur en fonction du modèle de seringue présentée

<u>Seringue</u>	<u>Nombre d'erreurs</u>	<u>Nombre de présentations</u>	<u>Taux d'erreur</u>
1 ml	13	117	11%
3 ml	2	123	2%
10 ml	8	120	7%
30 ml	1	119	1%
50 ml	0	121	0%

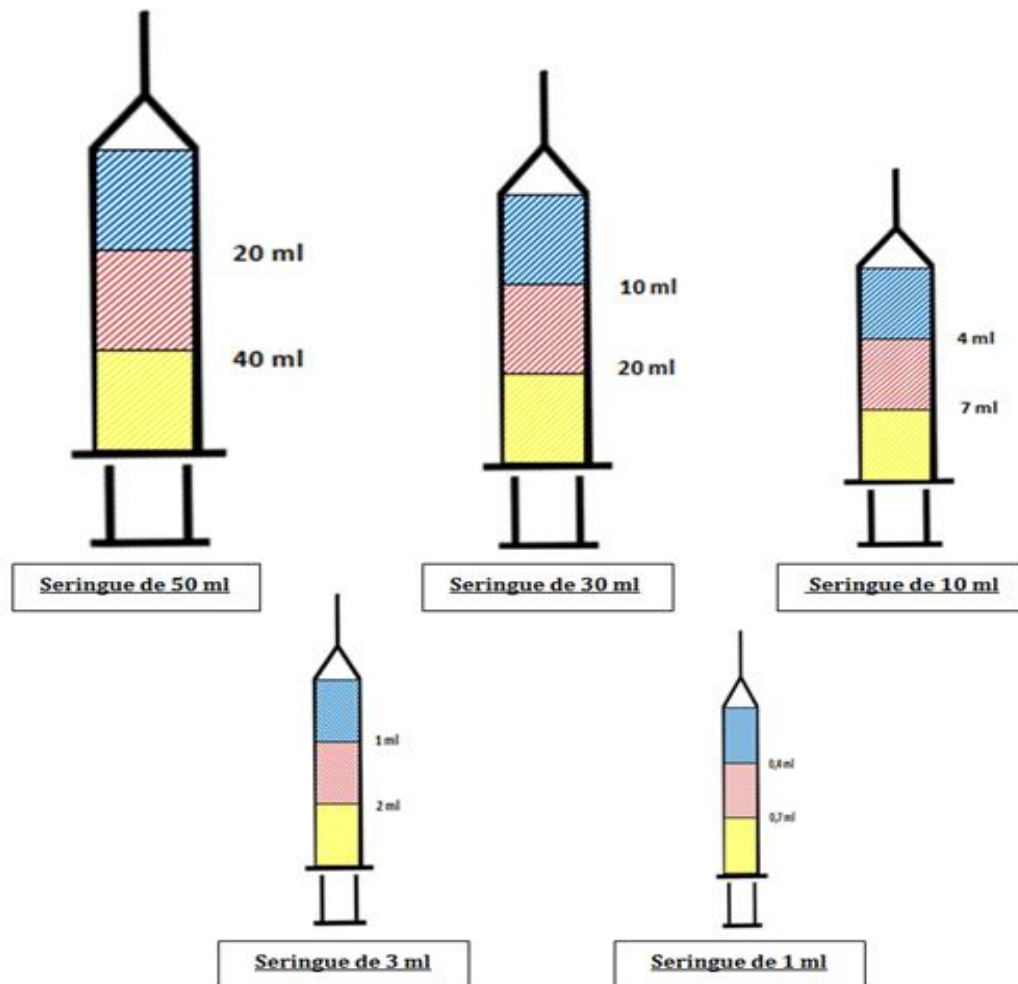


Graphiquement, la survenue des erreurs semble nettement plus fréquente sur les seringues de 1ml et de 10ml enregistrant un taux d'erreur respectif de 11% et 7%.

Après analyse statistique, nous montrons que la différence entre les taux d'erreurs des différents modèles de seringues est hautement significative avec $p < 0.001$ (*test de Fisher*). Il existe bien un effet "seringue" quant à la survenue de l'erreur dans la lecture du volume sur les seringues de 1ml et 10ml.

Dans un second temps, nous avons voulu savoir aussi si le pourcentage de remplissage était un facteur à prendre en compte dans l'apparition des erreurs. Le schéma suivant explique le partage pour chaque seringue :

Figure 30 : Répartition du remplissage des seringues utilisées pour les tests



On distinguera donc trois parties : la partie haute (bleue, la seringue est remplie à moins de 33%), le milieu (rouge, la seringue est remplie à moins de 66%) et la partie basse (jaune, la seringue est remplie à plus de 66%).

Sur les vingt-quatre erreurs commises, on a noté :

- quatorze erreurs dans la partie haute des seringues
- six erreurs dans le milieu
- quatre erreurs dans la partie basse

Dans ce cas-là, les tests ne montrent pas un impact du pourcentage de remplissage de la seringue par rapport au taux d'erreur observé. (Annexe 9)

IV.2.4. Perturbations

Comme expliqué dans la méthodologie, différents niveaux de perturbations ont été observés lors des tests. Les fréquences de survenue de six perturbations au moment de la lecture du volume par le préparateur ont été annotées tout au long des séances de test. Sur une heure de test, la perturbation peut survenir au maximum vingt fois (autant de fois que le préparateur vient lire le volume). Le tableau en *annexe 7* répertorie, sur une partie des journées de test, le nombre de fois que chaque perturbation est apparue au moment de la lecture d'un volume (coté OUI). Lorsque la perturbation n'était pas présente, elle était cotée NON.

La littérature le prouve et l'explique, il existe bien une relation entre l'interruption de tâche et l'apparition d'erreur. (56) De notre propre expérience, la théorie montre que l'interruption de tâche est perçue comme une source d'erreur par nos préparateurs (sondage en *Annexe 3*). Dans la réalité de notre étude, il est plus difficile de le montrer.

Nous avons tout d'abord analysé les erreurs survenues alors qu'il y avait une ou plusieurs perturbations et l'avons comparé aux erreurs survenues alors qu'aucune perturbation n'était présente, sans distinguer une perturbation en particulier.

Tableau 15: Répartition des erreurs en fonction de la présence ou non de perturbation

	<u>Présence de perturbation</u>	<u>Sans perturbation</u>
Erreur	10	14
Pas d'erreur	234	366

Le test montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux taux d'erreurs. Nous n'avons pas mis en évidence que la présence de perturbation, de quel type que ce soit, favorise l'apparition de l'erreur. (*Annexe 9*)

Ensuite, pour chaque perturbation, nous avons effectué une analyse statistique pour savoir si la différence d'erreur, survenue au moment où la perturbation a eu lieu, était significative par rapport aux erreurs survenues alors que la perturbation était absente. Autrement dit, nous avons étudié l'effet de chaque perturbation sur l'apparition de l'erreur : il apparaît qu'aucune différence significative n'est mise en évidence lorsque l'erreur survient lors d'une

interruption de tâche ou sans perturbation pour les paramètres bavardage, question, téléphone, interphone et faim. (Annexe 9)

En revanche, il ressort que le préparateur fait plus d'erreur lorsque le pharmacien est présent et observe l'espace de travail. En effet les résultats rapportent un taux d'erreur de 13% en présence du pharmacien contre 4% sans pharmacien et cette différence est significative ($p=0,030$; test de Fisher).

Tableau 16 : Répartition des erreurs en fonction des perturbations observées pendant les tests

	Bavardage	Question	Téléphone	Interphone	Faim	Présence pharmacien
<u>Nombre d'erreur</u>	4	1	0	2	0	4

Conclusion des résultats :

Bien qu'en montrant la supériorité de performance de DRUGCAM® par rapport au contrôle visuel nous remplissons notre objectif principal, la mise en évidence des causes des erreurs a été plus difficile à évaluer. Il semble toutefois que certains paramètres influent sur l'apparition de l'erreur. C'est le cas pour le modèle de la seringue, la présence du pharmacien et la qualité de l'opérateur.

Tableau 17 : Récapitulatif des résultats statistiques pour les facteurs influents

<u>FACTEURS</u>	<u>VALIDATION STATISTIQUE</u>	
	Non significatif	Significatif
<u>Activité :</u>		
Production journalière	X	
Journée de test	X	
Horaire	X	
<u>Préparateurs :</u>		
Opérateur	X	
Qualité « permanent »		X
<u>Seringues</u>		X
<u>Perturbations :</u>		
Bavardage	X	
Question/demande	X	
Téléphone	X	
Interphone	X	
Faim	X	
Présence pharmacien		X

V. DISCUSSION

V.1. La performance de DRUGCAM®

Dans notre étude, le taux d'erreur du contrôle visuel réalisé par l'homme est de 4,00%. Comme rappelé auparavant dans la méthodologie, les préparateurs de l'URC sont polyvalents sur les postes : un préparateur qui effectue le double contrôle visuel un jour sera manipulateur le lendemain. En corolaire, nous montrons alors qu'un manipulateur est susceptible de se tromper sur 4% des préparations qu'il fabrique. Si le préparateur se trompe sur un volume, quelle est la certitude qu'il détectera à 100% une erreur quand elle se présente ? Il subsiste donc actuellement un doute important sur au moins 4% de la conformité de nos préparations lorsque le contrôle visuel est pratiqué. A l'inverse, DRUGCAM® enregistre un taux d'erreur de 0,17%. La seule erreur relevée est survenue lors de la première semaine de test. Par la suite, plus aucune erreur n'a été enregistrée.

Les performances quantitatives et qualitatives de DRUGCAM® ont déjà été démontrées : la sensibilité et sensibilité de la méthode ont été validées par des tests de reconnaissance de flacons et reconnaissance de volumes de seringue (39). Notre étude permet d'apporter la preuve qu'en activité réelle de production, ces données de performance restent effectives.

De plus, il est important de noter l'évolution du système : en 2015, un taux d'erreurs de 2,1% est constaté. Aujourd'hui en 2016, notre étude révèle un taux d'erreur de seulement 0,17%. Régulièrement le logiciel subit des mises à jour et une amélioration de ses algorithmes, comme prouvé lors de nos tests. La seule erreur pour DRUGCAM® a été enregistrée lors de la première semaine de test. A partir de la deuxième semaine de test et après la mise en place d'une nouvelle version du logiciel, aucune autre erreur n'est survenue. Le système évolue et donc se perfectionne dans le but de se rapprocher vers une méthode exacte où le taux d'erreur de la machine tend vers zéro.

Ainsi nos résultats ont mis en évidence que DRUGCAM® fait moins d'erreurs que l'œil humain, prouvant la supériorité d'une assistance par la technologie pour éviter les erreurs. Cette différence de performance est relativement simple à expliquer :

DRUGCAM® est un système de vidéo contrôle capable de détecter une graduation et de déterminer un volume. Ses performances sont jugées sur des paramètres de qualité de mesure (sensibilité, sensibilité, robustesse etc...).

L'être humain est capable aussi de détecter une graduation et de déterminer un volume mais ses performances peuvent être altérées par des éléments extérieurs, des stimuli ou des interruptions de tâches capables d'affecter son niveau d'attention (53) (62). Au final, les performances de l'homme dépendent de l'environnement et des facteurs extrinsèques mais aussi intrinsèques (l'homme étant par lui-même un facteur très variable) alors que DRUGCAM® est peu perturbé par les facteurs environnementaux.

V.2. Les données de la littérature

Si l'on compare nos données à celle de la littérature, le taux d'erreur du contrôle visuel retrouvé lors de nos tests (4%) est en accord avec les résultats trouvés dans les différentes revues de la littérature. Plusieurs études décrivent les erreurs de préparations associées aux chimiothérapies avec un taux d'erreur variable de 0,2 à 4% (63) (26) (6) (45).

Peu de données rapportent des études comparant la performance du contrôle visuel à un autre système de contrôle et quand cela a été fait, la méthode était plus performante que le contrôle visuel (8). Les instances sont conscientes de la variabilité de l'efficacité du contrôle visuel, car même si ce dernier est préconisé *a minima* comme méthode de contrôle par l'ANSM ou ASHP, les établissements de santé sont encouragés à s'équiper avec des méthodes de contrôle plus performantes. D'un point de vue éthique, dans un domaine où la moindre erreur peut être fatale, le taux d'erreur enregistré devrait être, idéalement, de zéro. Même si cet idéal n'est pas encore atteint, les différents systèmes de contrôle tendent à se perfectionner dans ce sens. Grâce à l'enregistrement de la fabrication des préparations, DRUGCAM® apporte une dimension supplémentaire par rapport aux autres méthodes : si une erreur survient, la vidéo est le moyen de comprendre et d'analyser la situation. Non seulement le système permet d'arrêter l'erreur, mais aussi de décoder et d'améliorer les points défaillants du processus de fabrication. Cette capacité du système DRUGCAM® est un point clé face aux limites des autres méthodes de contrôle qui arrêtent l'erreur mais ne permettent pas de connaître son origine (9). Par ailleurs ce principe d'utiliser la vidéo comme support pour comprendre l'origine d'une erreur est utilisé dans l'étude menée par les HUG dans l'évaluation du contrôle visuel face au contrôle par gravimétrie (8).

Pour exemple, deux situations survenues au sein de notre unité ont été analysées grâce à la vidéo. La première concerne une préparation durant laquelle DRUGCAM® a arrêté une

erreur de dose : le préparateur a montré un volume de seringue plus important que la dose prescrite. En visionnant la vidéo, nous avons compris que le préparateur avait en fait prélevé la totalité du reliquat resté dans le flacon au lieu de prendre seulement le volume indiqué par le scénario de DRUGCAM®. Et en regardant les déclarations de non-conformité, il semblerait que cette erreur soit un problème récurrent.

La deuxième situation est plus subtile : le préparateur en fin de préparation n'est plus très sûr des gestes qu'il a effectués. Il demande au pharmacien de visionner sa préparation et se rend compte qu'il a bien prélevé son produit mais qu'il l'a injecté dans le flacon et non dans la poche de perfusion. En analysant la situation, nous avons pu comprendre l'origine de l'erreur : la vidéo montre qu'au moment d'injecter son produit dans la poche, le préparateur a été interrompu par un de ses collègues. En reprenant son activité, le préparateur se trompe et vide le contenu de sa seringue dans le flacon au lieu de l'injecter dans la poche de perfusion.

Il est évident que la machine connaît aussi des limites et dans ces cas, l'expertise humaine reste nécessaire. Comme dans la situation décrite ci-dessus, le système n'a pas pu détecter que le produit a été injecté dans le flacon et non dans la poche de perfusion. En revanche, grâce au système, le préparateur a pu lever ses doutes et comprendre l'origine de son erreur.

En aucun cas, le système n'est une solution de remplacement de l'homme mais il doit être perçu comme une aide et un soutien à l'amélioration des conditions de travail. (Libération du temps préparateur pour effectuer d'autres tâches). Il est aussi un confort et une sécurité pour le manipulateur qui à tout moment peut revoir les gestes qu'il a effectué auparavant en cas de doute ou d'interruption de son activité.

Le système peut être utilisé aussi pour proposer des solutions et des actions préventives pour éviter les erreurs, ce que nous détaillerons plus loin.

V.3. Facteurs influents et interruptions de tâches

L'étude des facteurs qui perturbent les performances des méthodes de contrôle nous a permis de comprendre que le contrôle visuel était possiblement influencé par les facteurs extérieurs alors que DRUGCAM®, lui, est imperturbable face à cela.

Tout d'abord concernant les seringues : là où l'œil humain peut échouer sur la précision ou être trompé par les graduations, DRUGCAM® ne commet aucune erreur même sur les plus petits volumes. En effet, il est intéressant de voir dans les résultats que les erreurs des préparateurs sont plus fréquentes sur les seringues de 1ml et de 10ml. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces faits :

Les seringues de 1ml sont les plus petites seringues commercialisées et leur graduation se marque de 0,01 en 0,01 ml. Une précision fine mais très faible pour l'œil humain. Les erreurs retrouvées sur les seringues de 1ml sont le plus souvent des déviations concernant une graduation, montrant ainsi les limites de l'œil humain. Sans un minimum de concentration sur la seringue, une mauvaise lecture de la graduation est facile. On peut penser que, dans un contexte de condition de travail stressant ou dans un moment d'activité plus intense, l'erreur est vite arrivée. Il est à noter que la déviation pour les seringues de 1ml s'étend de -0,01ml à 0,08ml, et sur treize erreurs, cinq erreurs dépassent la marge d'erreur des +/- 5% acceptable par rapport à la dose théorique. De plus, en analysant la consommation des seringues de 1ml par l'URC en 2015, il apparaît que le nombre de préparation nécessitant ce type de seringue pour la fabrication représente moins de 3% de notre production. L'impact est donc minimal.

Pour les seringues de 10ml, le problème est autre. Alors que toutes les seringues utilisées dans notre unité possèdent des pas de graduations de 1 (1ml à 1ml, 0,1ml en 0,1ml), la seringue de 10ml présente ses graduations de 0,2ml en 0,2ml. Dans la routine de l'activité, le préparateur peut oublier cette différence et lire les graduations de la seringue de 10ml comme pour les autres seringues. En conséquence, les déviations observées sont bien plus importantes (de -0,1 à 2,4ml) et le nombre de volumes dépassant les marges de tolérance acceptables plus grand (six volumes sur huit). 11% de notre production nécessite une seringue de 10 ml pour la fabrication de préparation, l'impact de cette erreur sur la lecture de la graduation n'est donc pas anodin. Ces erreurs humaines représentent les limites du contrôle visuel, que DRUGCAM® ne fait pas.

Nos résultats et leurs analyses statistiques ont mis en évidence aussi qu'il y avait un effet "présence du pharmacien" et "qualité de l'opérateur " sur la survenue des erreurs. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats :

Concernant les résultats sur la présence du pharmacien, ils sont en décalage avec le sondage effectué auprès des préparateurs en amont des tests. En effet, les préparateurs approuvaient qu'un pharmacien soit présent dans les périodes de production, les rassurant si un problème se présentait. Cela dit, la présence du pharmacien en tant qu'observateur de l'activité peut potentiellement générer un stress chez certains préparateurs, expliquant alors la survenue des erreurs.

Pour ce qui est de la qualité de l'opérateur, les résultats montrent que les préparateurs permanents font plus d'erreur que les préparateurs partageant leur temps avec la pharmacie. Cela paraît étonnant et le contraire aurait pu être envisageable, les préparateurs permanents ayant peut-être plus d'expérience, de dextérité dans leurs actes et étant plus habitués aux conditions de travail. Mais les résultats peuvent probablement s'expliquer par le contexte et l'activité particulière réalisée dans une URC : la fabrication de chimiothérapie est une activité stressante car les produits manipulés ne sont pas anodins et même une petite erreur peut être fatale pour le patient. Dans ce contexte, les préparateurs qui n'ont pas l'habitude d'évoluer chaque jour dans ces conditions, viennent travailler avec une vigilance certainement plus importante que les préparateurs permanents moins impactés par cette notion avec l'habitude. Ce constat pose la question d'un roulement plus régulier des préparateurs sur le poste de permanent à l'URC.

Enfin, les autres paramètres étudiés ne montrent pas qu'il existe un effet sur la survenue des erreurs lors du contrôle visuel. Pourtant la littérature décrit dans de nombreuses études que l'interruption de tâche est une des origines des erreurs (58). La contradiction avec nos résultats peut s'expliquer sur certains points :

Tout d'abord, il faut noter que sur six cents présentations de volume, seulement vingt-quatre erreurs sont enregistrées pour le contrôle visuel. Si ce nombre est rassurant pour notre production, il est faible pour ressortir une interprétation statistique valable. L'observation d'un plus grand nombre d'erreur nous aurait permis de mieux étudier leur survenue et le contexte dans lequel elles apparaissent. Pour cela, la période de l'étude devrait être rallongée et les données recueillies encore plus importantes.

Ensuite, on peut se demander si le recueil des données est convenable. Certainement que notre méthodologie est perfectible sur la précision de l'annotation de la perturbation. Est-ce qu'il ne serait pas plus juste de faire une approche globale des conditions de travail plutôt que d'analyser le seul moment de la lecture du volume ?

De plus, aucune relation n'a été mise en évidence entre un facteur influent ou un type de perturbation et la survenue de l'erreur. Pour autant, il est impossible de conclure qu'elles n'en sont pas possiblement la cause. En effet, il est envisageable que la somme de l'ensemble des perturbations, associées à l'activité dans un environnement défavorable à la concentration (bruit, mouvement...) et dans un contexte de travail stressant, entrent en jeu dans l'apparition des erreurs. Grâce au sondage effectué auprès des préparateurs, nous savons que certains événements ou facteurs sont potentiellement capables de les déranger, de les perturber. Pourtant, il semble y avoir un décalage entre la théorie et la réalité. (Exemple avec le facteur "présence pharmacien"). Evidemment, ces données sont totalement subjectives et différentes d'un sujet à l'autre, voir même d'un jour à l'autre, le facteur humain étant encore une fois très variable et difficile à quantifier d'où la difficulté d'être exhaustif dans nos résultats.

V.4. Les biais de notre étude

Pour être juste dans l'analyse de nos résultats, il est important de définir les biais présents lors de notre étude.

Les tests ont eu lieu sur une période de plus d'un an. Au cours de l'étude, des changements d'organisation se sont opérés au sein de l'URC : lors des premières sessions de test, quatre préparateurs étaient présents dans la ZAC (Zone à Atmosphère Contrôlée) et trois postes DRUGCAM® étaient en activité. En 2016, l'effectif des préparateurs est passé à cinq et les quatre postes de DRUGCAM® dans les isolateurs sont en activité. De plus, un roulement a été mis en place pour la pause déjeuner ainsi la production n'est jamais interrompue et l'activité lissée sur une journée continue.

Le double contrôle visuel a été totalement abandonné dans l'URC depuis la mise en place du contrôle DRUGCAM® sur 100% de notre production, depuis mai 2015. L'arrêt de cette activité pourrait constituer un biais dans notre étude dans la mesure où les préparateurs ont perdu l'habitude de pratiquer cette méthode. En revanche, chaque préparateur ayant

participé à l'étude a déjà, auparavant, eu une activité de double contrôle visuel au sein de l'URC.

Même si les journées de test étaient choisies de façon aléatoire, les préparateurs étaient le plus souvent prévenus le matin pour des questions d'organisation. Les préparateurs n'étaient pas au courant des objectifs ni des buts des tests réalisés, il leur a été demandé d'agir dans les mêmes conditions que lorsqu'ils effectuaient un contrôle visuel pour une préparation en cours de fabrication. Cependant, il est possible que la curiosité de certains et le contexte particulier des tests aient pu modifier leurs comportements.

Enfin, même si notre étude a pour but d'être réalisée en activité réelle de production, il est évident que notre schéma expérimental ne représente pas à 100% la réalité et ce à cause des contraintes éthiques exigées par l'application de la simulation (47).

VI. LES PERSPECTIVES

Bien que nos résultats soient mitigés quant à la mise en évidence d'un lien entre l'apparition d'erreurs et les interruptions de tâches, un rapport de l'HAS (56), publié en janvier 2016, prouve bien que le phénomène existe :

Figure 31 : Données sur les interruptions de tâches et les erreurs médicamenteuses (56)

- ❑ L'analyse de 14 études estime le taux d'IT à 6,7 IT/H/IDE
- ❑ Lors de l'administration de 4 271 doses de médicaments, 53 % d'entre elles sont interrompues
- ❑ 95 % des 495 IT recensées au CHU d'Angers étaient non justifiées
- ❑ L'IT est citée 40 fois comme contributive à la survenue des 295 erreurs médicamenteuses analysées au cours de l'étude MERVEIL
- ❑ Sur 1 015 déclarations attribuées aux distractions : 59,6 % sont des erreurs médicamenteuses au cours de l'administration des médicaments

Ces résultats concernent essentiellement les erreurs au cours de l'administration ou de la préparation de médicaments dans les services de soins par des infirmières, mais il est légitime de penser que ces chiffres pourraient être équivalents dans notre secteur d'activité. Et comme le précise le rapport, "Réduire les interruptions de tâches constitue un enjeu de sécurisation de la prise en charge du patient". Aussi, en s'appuyant sur ce travail et en

suivant ces directives, nous avons réfléchi à des actions préventives adaptées à notre secteur d'activité. Et dans cette démarche DRUGCAM® semble être utile :

VI.1. Comprendre pour améliorer le processus de fabrication

Comme expliqué dans notre discussion, l'un des points forts de DRUGCAM® est la réalisation d'un film de chaque préparation fabriquée au sein de l'URC. Le visionnage de la vidéo est l'étape nécessaire pour comprendre l'origine de l'erreur et identifier les situations critiques ou à risque lors de la fabrication. Comme exemple, après analyse en interne des vidéos où une erreur de volume a été réalisée, nous avons mis en avant que 22% des erreurs de volume était due au prélèvement de la totalité du reliquat au lieu du volume défini par le scénario de DRUGCAM® (sept erreurs sur les trente et une relevées) (46). Comprendre et visualiser l'erreur permettront d'apporter une amélioration dans le processus de fabrication grâce à des actions préventives. L'objectif ultime de cette démarche est de réussir à prévenir l'erreur plutôt que de la corriger et faire que le taux d'erreur au cours de la fabrication des préparations se rapproche au maximum de zéro.

VI.2. Travailler en équipe

Les articles sur les interruptions de tâches l'expliquent bien : interrompre un collègue pendant son activité est perçu comme le fonctionnement normal d'une équipe traduisant la communication entre les différentes personnes (53) (56). Il est donc important de sensibiliser les équipes de santé à l'interruption de tâche et pour cela la vidéo enregistrée par DRUGCAM® des erreurs commises à cause d'une interruption de tâche est un bon moyen. (Par exemple avec l'erreur du préparateur qui réinjecte le produit dans le flacon car il a été interrompu lors de la fabrication de sa préparation, comme décrit auparavant). Il est important d'agir sur le comportement et la culture du service. En travaillant en équipe des solutions pourront être trouvées pour diminuer ces interruptions de tâches.

VI.3. Agir sur les sources de l'interruption de tâches

Après le constat des données de la littérature, les résultats obtenus avec notre étude et les informations récupérées auprès de nos préparateurs après sondage, nous pouvons identifier les interruptions de tâches ou les facteurs les plus à risque. Nous avons donc réfléchi à

différents moyens permettant d'apporter des actions préventives pour minimiser les situations qui favorisent l'apparition de l'erreur.

Pour cela, DRUGCAM® est un outil très utile. En effet, nous pouvons imaginer que le système soit assez intelligent pour prévenir l'interruption de tâche :

- une signalétique indiquant que le préparateur est en cours de fabrication pourrait être envisagée sur chaque écran des postes DRUGCAM®. Le signal préviendrait les autres collègues que le préparateur ne doit pas être dérangé.

- même si nous ne l'avons pas mis en évidence dans notre étude, il semblerait que les facteurs intrinsèques comme la fatigue ou le manque d'attention soit à l'origine de la survenue des erreurs (53). Un jeu interactif, simple et ludique, pourrait être créé et programmé pour un nombre de préparation fabriquée. Ce jeu psychotechnique permettrait au préparateur de tester son niveau de réactivité et évaluerait sa capacité à reprendre son activité avec pleine possession de ses moyens.

Un profil particulier à chaque préparateur est déjà créé, mais ce profil pourrait être personnalisé pour chaque préparateur et évoluer en fonction des performances de ce dernier. L'analyse des vidéos pour un préparateur donné serait le moyen d'enregistrer sur son profil des messages d'alerte personnalisés. (Exemple, si un préparateur a tendance à prélever tout le reliquat quand il y en a un, DRUGCAM® l'avertirait avant de réaliser sa préparation.)

Le volume sonore semble être un facteur perturbant aussi bien décrit dans la littérature que lors du sondage avec nos préparateurs (53) (62). La ZAC est en effet un espace de travail bruyant à cause des soufflages des isolateurs et de la hotte. A ceux-ci s'ajoute les discussions normales d'une activité professionnelle mais aussi les bavardages plus assourdissants qui semblent être perturbants pour le préparateur (exemple ricanement). Il a été difficile pour nous de mesurer ce paramètre et d'évaluer son impact sur la survenue des erreurs. En revanche, il est possible d'envisager l'utilisation des microphones des caméras de DRUGCAM® pour avertir du niveau sonore de l'environnement de travail. Avant de débiter une préparation, DRUGCAM® détecterait le volume sonore et informerait le préparateur des conditions acceptables ou non pour débiter la fabrication de la préparation.

CONCLUSION

Pour conclure, notre étude nous a permis d'évaluer les performances de DRUGCAM® en activité réelle de production grâce à la simulation. En comparant DRUGCAM® avec le double contrôle visuel humain, nous avons observé un taux d'erreur de 4% sur la lecture de volume avec la méthode de référence alors que le taux d'erreur de Drugcam® n'est que de 0.17%. DRUGCAM® fait donc moins d'erreurs que l'œil humain, prouvant la supériorité d'une assistance par la technologie pour éviter les erreurs.

En parallèle, l'étude des facteurs qui perturbent les performances des méthodes de contrôle nous a permis de comprendre que le contrôle visuel humain était possiblement influencé par des facteurs extérieurs alors que DRUGCAM®, lui ne l'est pas. Nos résultats et analyses statistiques ont mis en évidence que la survenue des erreurs était plus importante sur certains modèles de seringues (1ml et 10ml), lorsque le pharmacien était présent ou encore quand l'opérateur était un préparateur « permanent » de l'URC.

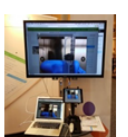
Enfin, grâce à l'analyse vidéo des films des préparations fabriquées, nous avons pu comprendre l'origine de certaines erreurs. Des actions préventives sont mises en place grâce à DRUGCAM® pour éviter au maximum les interruptions de tâches ou les facteurs perturbants l'activité de nos préparateurs et réduire toujours plus le taux d'erreur au cours de la fabrication de nos préparations.

Depuis un an, toutes nos préparations sont fabriquées à l'aide de DRUGCAM®. Ce système d'intelligence artificielle optimise notre productivité tout en améliorant notre niveau de sécurisation en nous permettant de comprendre l'origine des erreurs arrêtées. Bientôt, DRUGCAM® se développera dans d'autres secteurs de la santé et pourra être employé dans les unités de soins pour, par exemple, sécuriser les préparations médicamenteuses injectables à haut risque.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Les différentes méthodes de contrôle associées au BCMP aux Etats-Unis.

Comparaison des techniques semi-automatisées (26)

	BD CATO™	DoseEdge®	I.V. SOFT®	PHARM-Q ITH™	PHOCUS-RX®	SCRIPTPRO® for SP	VERIFICATION®
<u>Date création</u>	1999 en Europe 2013 aux USA	2008	2012	2008 (n'existe plus)	-	2006	2013
<u>Laboratoire</u>	BD®	Baxter®	Health Robotics	Envision Telepharmacy	Grifols	ScriptPro	MedKeeper®
<u>Principe</u>	-Combinaison du contrôle gravimétrique et de la vérification des codes-barres.	-Vérification par code barre des produits -Validation avec capture écran -gravimétrie possible	-Vérification par code barre des produits -Validation avec capture écran -gravimétrie possible	-Vérification par code barre des produits -Validation avec capture écran	-Dôme placé au plafond contenant une caméra (capture d'image)	-Vérification par code barre des produits -Validation avec capture écran -vidéo chat instantané	-système de capture d'image. -validation à distance par appareil numérique (exemple tablette)
<u>Scanner code barre</u>	Oui	Oui	Oui	Oui	Non**	Oui	Oui
<u>Modules/outils</u>							
-Vérification volume	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
-Système gravimétrique	Oui	Optionnel	Oui	Non	Non	Non	Non
-Reconnaissance optique	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
-Capture d'images	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<u>Nombre d'automate en activité*</u>	1 aux USA / 170 à 180 en Europe	223	2	<5	<5	12	10
							

Comparaison des techniques automatisées (26)

	APOTECACHEMO®	INTELLIFILL I.V.®	I.V. STATION®	RIVA®	KIRO® (27)	PharmaHelp (28)
<u>Date création</u>	2011	2001	2012	2008	2010	
<u>Laboratoire</u>	Moccinoi Group	Baxter®	Health Robotics	Intelligent Hospital Systems	Grifols	Fresenius Kabi®
<u>Nombre d'automate en activité*</u>	3	20	3 aux USA 98 dans le monde	31 aux USA 40 dans le monde	Hôtel Dieu Paris	Institut Curie Paris
						

* : au moment de la parution du rapport de Jerry Fahni « In the Clean Room, a review of technology-assisted sterile compounding systems in the US ».

** : Pour le système Phocus-Rx, le scanner de code-barres n'est pour l'instant pas utilisé comme élément de vérification des produits.

ANNEXE 2 : Légende du tableau récapitulatif des différentes méthodes de contrôle.



Protection du personnel.



Surexposition humaine au risque chimique



Incertitude qui ne peut être levée après la fabrication en cas de doute sur la qualité de la préparation



L'enregistrement de la vidéo de fabrication est le seul témoin de la qualité de la préparation



Toutes les méthodes répondent aux exigences réglementaires



Cout élevé et  cout faible. Un équivalent temps plein dédié au double contrôle visuel = 35000€/annuel. Dosage de la chimiothérapie : 2.61€ à 5.5€/préparation



Pas d'impact écologique supplémentaire



Devenir et risque écologique des molécules anticancéreuses provenant des rejets hospitaliers à l'étude



Risque lié à l'intervention humaine



La pesée se rapporte à une densité sans déterminer la molécule



Performance acceptable



Contrôle rapide



Augmentation du temps de mise à disposition des chimiothérapies (entre 5 et 7 mn)



La rapidité de l'œil numérique versus l'œil humain est en cours d'évaluation



Dans le double contrôle visuel comme dans la gravimétrie, l'intervention humaine occupe une place prépondérante dans la qualité de la traçabilité



La méthode permet de conserver une trace indépendante de toute intervention humaine



Robustesse de la méthode analytique hétérogène



La méthode a démontré sa performance et reste en cours de qualification



Chimiothérapie préparée intègre. Aucun prélèvement n'y est effectué



Chimiothérapie préparée n'est pas intègre. Un prélèvement de 1.2ml est nécessaire puis détruit

ANNEXE 3 : Compte Rendu de la réunion sondage avec les préparateurs le 20/07/2015.

Objectif :

Sonder les préparateurs sur les conditions de travail à l'URC.

Les éléments perturbants/gênants dans la qualité du travail.

Le groupe :

5 préparateurs : 2 permanents, 3 tournants

1 interne : animateur

1. Présentation du travail aux préparateurs.

Questions :

- Quels sont les événements/ éléments/activités que vous jugez comme perturbants dans votre activité professionnelle et qui pourrait engendrer un risque d'erreur dans votre pratique ?

- Selon le même principe que pour l'évaluation de la douleur (échelle EVA), évaluez l'impact de l'événement sur votre activité sachant que :

Score 1 = pas de perturbation dans mon travail, l'événement n'est même pas perceptible

Score 10 = perturbation inacceptable, je ne peux plus continuer à travailler.

Les réponses des préparateurs :

1. Le téléphone

-Perturbant mais moins qu'avant maintenant qu'il est géré par le pharmacien.

-Système du casque pratique surtout pour la petite main qui peut continuer ses tâches.

-Mais peut perturber quand le casque est posé sur la tête d'une personne en train de manipuler (interruption de la manipulation/ déconcentration)

Score = 3.8

2. Vider ou faire rentrer les plateaux du SAS de stérilisation

-Force à arrêter sa manip

-Gênant quand la fréquence est importante

Score = 6.4

3. Interphone

-Agaçant quand fréquent

-Perturbant dans le sens où le préparateur essaye toujours de vérifier si la demande ne concerne pas une préparation qu'il aurait fait.

Score=6

4. La demande d'aide du voisin

-se détacher de sa préparation pour se concentrer sur une autre manip puis revenir à ce qu'on était en train de faire

-un des problèmes les plus important

Score =8

5. Les infos erronées sur les fiches de fabrication

-perturbant, remise en question de ce qu'on doit faire ou ne pas faire

-oblige souvent à demander de l'aide

Score =6.6

6. Bavardage

Score =5.4

7. Volume sonore

Score =6.4

-Un fond sonore trop important (ricanement, discussion à haute voix) peut s'avérer beaucoup plus gênant au bout d'un moment et empêcher la concentration sur son activité.

8. La présence du pharmacien.

-aucun impact, ni pression sur le fait que le pharmacien soit présent dans la zone de travail des préparateurs, que ce soit pour observer ou discuter d'un problème.

-effet contraire : rassure le préparateur.

Score =0

9. La faim

-très variable selon les individus : pour certain cela empêche toute concentration, pour d'autre même si la faim apparaît cela ne diminue pas pour autant leurs capacités.

Score =2.8

ANNEXE 4 : Feuille de suivi utilisée lors de la séance de test pour recueillir les données.

<u>Feuille de suivi n° 2 - 28/07/2015</u>						
Heure	N° seringue	volume donné CV	volume donné DC	perturbations	V ou IV	commentaires
	33					
	32					
	49					
	37					
	60					
	74					
	59					
	11					
	43					
	13					
	24					
	70					
	4					
	65					
	44					
	2					
	5					
	67					
	7					
	22					

ANNEXE 5 : Feuille de recueil récapitulative.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
préparateur										
nombre de prep/h										
nombre de prep/journée										
commentaires										
erreur prep										
n° de seringue impliquée										
heure de l'erreur										
relation erreur/ environnement										
commentaires										
Différence de volume										
% erreur										
erreur DC										
origine erreur DC										
commentaires										

ANNEXE 6 : Randomisation des seringues

Jour de test																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
1	69	33	55	58	14	57	38	44	59	39	39	68	59	38	57	14	58	55	33	69	6	18	13	1	8	71	70	74	21	53
2	62	32	72	38	2	62	4	74	47	51	51	30	47	4	62	2	38	72	32	62	55	2	66	68	65	74	55	41	73	8
3	14	49	19	68	24	72	13	15	15	9	9	74	15	13	72	24	68	19	49	14	28	65	54	33	19	64	74	1	2	50
4	56	37	57	34	53	17	34	37	54	25	25	21	54	34	17	53	34	57	37	56	1	28	38	45	12	2	19	53	8	17
5	12	60	45	25	67	3	11	55	9	73	73	44	9	11	3	67	25	45	60	12	54	12	26	14	35	32	20	19	41	61
6	41	74	63	52	50	25	26	3	42	2	2	28	42	26	25	50	52	63	74	41	42	26	2	37	55	58	73	56	38	42
7	16	59	10	50	40	52	32	46	22	66	66	12	22	32	52	40	50	10	59	16	38	40	47	49	28	42	63	46	61	65
8	54	11	26	9	31	18	21	8	46	22	22	31	46	21	18	31	9	26	11	54	68	48	56	28	30	67	7	75	16	56
9	23	43	31	28	8	36	29	22	44	11	11	69	44	29	36	8	28	31	43	23	44	54	69	66	71	44	11	12	59	16
10	47	13	64	15	51	33	5	24	74	56	56	70	74	5	33	51	15	64	13	47	52	36	41	15	10	66	13	5	60	27
11	17	24	48	35	30	23	41	42	55	62	62	33	55	41	23	30	35	48	24	17	12	74	48	67	25	60	50	25	46	13
12	71	70	30	46	35	58	12	6	3	54	54	64	3	12	58	35	46	30	70	71	3	4	74	22	74	65	10	24	45	2
13	75	4	6	1	68	39	1	9	8	52	52	41	8	1	39	68	1	6	4	75	8	10	63	58	11	45	16	44	3	71
14	21	65	51	39	45	20	28	40	24	61	61	13	24	28	20	45	39	51	65	21	37	64	29	32	38	52	22	67	50	3
15	73	44	20	29	65	73	19	54	6	45	45	63	6	19	73	65	29	20	44	73	33	20	32	63	39	53	45	47	71	31
16	18	2	8	64	16	48	71	71	40	50	50	23	40	71	48	16	64	8	2	18	10	66	8	59	57	75	68	64	64	39
17	40	5	42	75	37	43	69	47	71	4	4	75	71	69	43	37	75	42	5	40	27	34	21	18	68	49	49	37	55	45
18	66	67	61	55	61	70	63	57	57	59	59	15	57	63	70	61	55	61	67	66	64	47	46	47	45	72	53	34	24	9
19	53	7	3	56	66	7	10	1	37	65	65	29	37	10	7	66	56	3	7	53	59	71	3	20	60	27	31	49	74	70
20	36	22	27	60	27	6	49	59	1	48	48	43	1	49	6	27	60	27	22	39	7	14	50	41	37	38	61	9	28	32

ANNEXE 7 : Données brutes des tests : exemple sur les 50 premières présentations.

Seringue	Vol. CV	Vol. DC	Vol. réel	Erreur CV	Erreur DC	Prép.	bavardage	question	téléphone	interphone	faim	pharmacien	Heure
69	28	28	28	N	N	1	N	N	N	N	N	N	11h35
62	25	25	25	N	N	1	N	N	N	N	N	N	11h38
14	0,6	0,6	0,6	N	N	1	N	○	N	N	N	N	11h40
56	0,8	0,8	0,8	N	N	1	N	N	N	N	N	N	11h45
12	6,0	6,0	6,0	N	N	1	○	N	N	N	N	○	11h52
41	26	26	26	N	N	1	N	N	N	N	N	N	11h56
16	0,2	0,21	0,21	○	N	1	N	N	N	N	N	N	12h08
54	2,1	2,1	2,1	N	N	1	N	N	N	N	N	N	12h10
23	2,2	2,2	2,2	N	N	1	N	N	N	N	○	N	12h15
47	2,0	2,0	2,0	N	N	1	N	N	N	N	N	N	12h17
17	1,0	1,0	1,0	N	N	1	N	○	N	N	N	N	12h20
71	48	47	48	N	○	1	N	N	N	N	N	N	12h21
75	0,97	0,97	0,97	N	N	1	N	N	N	N	N	N	12h21
21	15	15	15	N	N	1	N	N	N	N	N	N	12h24
73	9,8	9,8	9,8	N	N	1	N	N	N	N	N	○	12h25
18	2,0	2,0	2,0	N	N	1	N	N	N	N	N	N	12h26
40	22	22	22	N	N	1	N	N	N	N	N	N	12h27
66	0,90	0,91	0,91	○	N	1	N	N	N	N	N	N	12h28
53	7,1	7,1	7,1	N	N	1	N	N	N	N	N	N	12h28
36	0,47	0,47	0,47	N	N	1	N	N	N	N	N	N	12h30
33	4,0	4,0	4,0	N	N	2	N	N	N	N	N	N	11h35
32	15	15	15	N	N	2	N	N	N	N	N	N	11h38
49	21	21	21	N	N	2	N	N	N	N	N	N	11h40
37	1,5	1,5	1,5	N	N	2	N	N	N	N	N	N	11h45
60	39	39	39	N	N	2	N	○	N	N	N	N	11h52
74	3,0	3,0	3,0	N	N	2	N	N	N	N	N	N	11h56
59	24	24	24	N	N	2	N	N	N	N	N	N	11h57
11	9	9	9	N	N	2	N	N	N	N	N	N	11h59
43	5,6	5,6	5,6	N	N	2	N	N	N	○	N	N	12h00
13	1,8	1,8	1,8	N	N	2	N	N	N	N	N	N	12h05
24	1,0	1,1	1,1	○	N	2	N	N	N	N	N	N	12h08
70	45	45	45	N	N	2	N	○	N	N	N	N	12h10
4	0,10	0,10	0,10	N	N	2	○	N	N	N	N	N	12h15
65	0,88	0,88	0,88	N	N	2	N	N	N	N	○	N	12h17
44	1,8	1,8	1,8	N	N	2	N	N	N	N	N	N	12h20
2	1,0	1,0	1,0	N	N	2	N	N	N	N	N	N	12h21
5	0,02	0,02	0,02	N	N	2	N	N	N	N	N	N	12h21
67	2,8	2,8	2,8	N	N	2	N	N	N	N	N	N	12h24
7	0,40	0,40	0,40	N	N	2	○	N	N	N	N	N	12h25
22	12	12	12	N	N	2	N	N	N	N	N	N	12h26
55	0,71	0,71	0,71	N	N	3	N	N	N	N	N	N	11h32
72	30	30	30	N	N	3	○	N	N	N	N	N	11h35
19	10	10	10	N	N	3	N	N	N	N	N	N	11h38
57	2,4	2,4	2,4	N	N	3	N	○	N	N	N	N	11h40
45	0,56	0,56	0,56	N	N	3	N	N	N	N	N	N	11h45
63	8,0	8,0	8,0	N	N	3	N	N	N	N	N	N	11h52
10	4	4	4	N	N	3	N	N	N	N	N	N	11h56
26	0,32	0,32	0,32	N	N	3	N	N	N	N	N	N	12h00
31	20	20	20	N	N	3	N	N	N	N	N	N	12h05
64	2,6	2,6	2,6	N	N	3	N	N	N	N	N	N	12h08
48	6,4	6,2	6,2	○	N	3	○	N	N	N	N	○	12h10
30	18	18	18	N	N	3	N	N	N	N	N	N	12h20
6	0,1	0,1	0,1	N	N	3	N	N	N	N	N	N	12h21

Vol. = volume ; CV = Contrôle Visuel ; DC = Drugcam® ; Prép = préparateur.

ANNEXE 8 : Données brutes pour chaque erreur du contrôle visuel.

erreur	seringue n°	type seringue	volume contenu	volume donné	surdosage	sous dosage	déviatio	erreur relative	erreur absolue	%	horaire	préparateur	qualité	Session/jour	Date
1	16	1 ml	0,21	0,20		x	-0,01 ml	-0,047	0,047	-4,70	12h08	1	1	S1J1	27/07/2015
2	66	1 ml	0,91	0,90		x	-0,01 ml	-0,011	0,011	-1,10	12h28	1	1	S1J1	27/07/2015
3	24	3 ml	1,1	1,0		x	-0,1 ml	-0,091	0,091	-9,09%	12h08	2	1	S1J2	28/07/2015
4	48	10 ml	6,2	6,4	x		+ 0,2 ml	0,032	0,032	3,13%	12h10	3	0	S1J3	29/07/2015
5	75	1 ml	0,97	0,98	x		+ 0,01 ml	0,010	0,010	1,03%	12h23	1	1	S1J4	03/08/2015
6	55	1 ml	0,71	0,70		x	-0,01 ml	-0,014	0,014	-1,41%	12h26	1	1	S1J4	03/08/2015
7	16	1 ml	0,21	0,20		x	-0,01 ml	-0,048	0,048	-4,76%	12h22	4	1	S1J5	04/08/2015
8	66	1 ml	0,91	0,90		x	-0,01 ml	-0,011	0,011	-1,10%	12h29	4	1	S1J5	04/08/2015
9	34	3 ml	1,3	1,6	x		+ 0,3 ml	0,231	0,231	23,08%	11h59	4	1	S1J7	06/08/2015
10	15	1 ml	0,13	0,14	x		+ 0,01 ml	0,077	0,077	7,69%	11h54	5	0	S1J8	07/08/2015
11	15	1 ml	0,13	0,12		x	-0,01 ml	-0,077	0,077	-7,69%	11h40	9	1	S2J3	01/07/2016
12	3	10 ml	0,20	0,10		x	-0,1 ml	-0,500	0,5	-50%	12h15	9	1	S2J3	01/07/2016
13	5	1 ml	0,02	0,10	x		+ 0,08 ml	4	4	400%	11h52	4	1	S2J4	05/07/2016
14	8	10 ml	0,6	3	x		+ 2,4 ml	4	4	400%	12h02	4	1	S2J6	18/07/2016
15	5	1 ml	0,02	0,10	x		+ 0,08 ml	4	4	400%	12h24	6	0	S2J9	27/07/2016
16	16	1 ml	0,21	0,20		x	-0,01 ml	-0,048	0,048	-4,76%	11h56	4	1	S2J10	28/07/2016
17	42	30 ml	19	6,90		x	-12,1 ml	-0,637	0,637	-63,68%	11h48	4	1	S3J1	01/08/2016
18	3	10 ml	0,2	0,10		x	-0,1 ml	-0,5	0,5	-50%	12h00	4	1	S3J1	01/08/2016
19	8	10 ml	0,6	0,30		x	-0,3 ml	-0,5	0,5	-50%	12h05	4	1	S3J1	01/08/2016
20	48	10 ml	6,2	6,10		x	-0,1 ml	-0,016	0,016	-1,61%	12h10	4	1	S3J3	03/08/2016
21	8	10 ml	0,6	0,30		x	-0,3 ml	-0,5	0,5	-50%	12h19	4	1	S3J3	03/08/2016
22	3	10 ml	0,2	0,10		x	-0,1 ml	-0,5	0,5	-50%	12h25	4	1	S3J3	03/08/2016
23	15	1 ml	0,13	0,12		x	-0,01 ml	-0,077	0,077	-7,69%	12h02	11	0	S3J4	04/08/2016
24	45	1 ml	0,56	0,55		x	-0,01 ml	-0,018	0,018	-1,79%	12h27	4	1	S3J5	09/08/2016

ANNEXE 9 : Démarche Statistique.

- **Performance de Drugcam® versus Contrôle visuel**

Données : 2 variables quantitatives discrètes (nombre d'erreurs pour chaque méthode).

Effectif total N = 600 présentations de volume. Comparaison de paires discordantes sur un échantillon apparié. **(Test de Mac Nemar)**

Contrôle visuel	Drugcam®			
		Erreur	Pas erreur	
	Erreur	0	24	24
	Pas erreur	1	575	576
		1	599	N = 600

En vert : les paires discordantes.

Résultats :

$\kappa^2_{\text{obs}} = 19,3$ à 1ddl est nettement supérieur à $\kappa^2_{\text{théo}}$ pour $\alpha = 0,0001$.

La différence des taux d'erreur entre le contrôle visuel et Drugcam® est hautement significative à $p10^{-4}$. Le contrôle visuel a un taux d'erreur (4%) plus important que Drugcam® (0,17%).

La suite des tests ont été effectués grâce au logiciel XLStat.

- **Objectif 2 – Relation entre les erreurs et différents types d'effets.**

Données : 2 variables quantitatives discrètes (nombre d'erreurs et nombre de non erreurs)

Les facteurs sont organisés par classe. On effectue donc une comparaison de plusieurs distributions à chaque fois.

Effectif total : 600 présentations.

Selon les valeurs des effectifs théoriques calculés, le bon test sera choisi pour la lecture des résultats :

-un test de κ^2 , si les effectifs sont > 5

-un test de κ^2 avec correction de Yates, si les effectifs sont < 5 mais plus grands que 3

-un test exact de Fisher, si les effectifs sont trop petits (< 3).

✓ **Volume d'activité**

	faible	modérée	importante
erreur	6	10	8
pas erreur	114	210	252

Khi^2 valeur observée : 1,060

Khi^2 valeur théorique : 5,991

DDL : 2 ; $p=0,589$ avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **on ne met pas en évidence de différence significative entre les niveaux d'activité.**

✓ **Effet journée**

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
erreur	8	5	5	3	3
pas erreur	92	175	155	97	57

Test de Fisher

Valeur p (bilatérale) : 0,272 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **on ne met pas en évidence de différence significative entre les différents jours de la semaine.**

✓ **Effet tranche horaire**

	11h30/11h45	11h45/12h00	12h00/12h15	12h15/12h30
erreur	1	5	9	9
pas erreur	120	136	133	187

Test de Fisher

Valeur p (bilatérale) : 0,120 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **on ne met pas en évidence de différence significative entre les différentes tranches horaires de la session de test.**

✓ **Effet Préparateur**

	prep1	prep2	prep3	prep4	prep5	prep6	prep7	prep8	prep9	prep10	prep11
erreur	4	1	1	13	1	1	0	0	2	0	1
pas erreur	56	79	39	187	19	59	40	20	18	20	39

Test de Fisher

Valeur p (bilatérale) : 0,331 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **on ne met pas en évidence de différence significative entre les préparateurs.**

✓ **Effet qualité de l'opérateur**

	permanents	non permanents
erreur	20	4
pas erreur	360	216

χ^2 valeur observée : 4,306

χ^2 valeur théorique : 3,841

DDL : 1 ; p=0,038 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est inférieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **il existe une différence significative entre les préparateurs permanents et les**

préparateurs non permanents. Le taux d'erreurs des préparateurs permanents est plus important (5,3%) que celui des préparateurs non permanents.

✓ **Effet seringue**

	1ml	3ml	10ml	30ml	50ml
erreur	13	2	8	1	0
pas erreur	104	121	112	118	121

Test de Fisher

Valeur p (bilatérale) : <0,0001 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est nettement inférieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **il existe une différence significative entre les différentes seringues. Le test met en évidence un effet seringue sur la survenue des erreurs.**

✓ **Effet coefficient de remplissage**

	partie haute	milieu	partie basse
erreur	14	6	4
pas erreur	201	180	192

χ^2 valeur observée : 5,753

χ^2 valeur théorique : 5,991

DDL : 2 ; p=0,056 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **on ne met pas en évidence de différence significative entre les coefficients de remplissage.**

✓ **Perturbations**

	perturbation	pas perturbation
erreur	10	14
pas erreur	234	366

χ^2 valeur observée : 0,069

χ^2 valeur théorique : 3,841

DDL : 1 ; p=0,793 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **on ne met pas en évidence de différence significative entre la survenue des erreurs lorsqu'il y a perturbation ou non.**

-Bavardage :

	bavardage	pas bavardage
erreur	4	20
pas erreur	100	476

Khi² avec correction de continuité de Yates

Khi² valeur observée : 0,035

Khi² valeur théorique : 3,841

DDL : 1 ; p=0,852 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **on ne met pas en évidence de différence significative entre la survenue des erreurs lorsqu'il y a bavardage ou non.**

-Question :

	question	pas question
erreur	1	23
pas erreur	30	546

-Téléphone :

	téléphone	pas téléphone
erreur	0	24
pas erreur	6	570

-Interphone :

	interphone	pas interphone
erreur	2	22
pas erreur	49	527

-Faim :

	faim	pas faim
erreur	0	24
pas erreur	14	562

Pour ces 3 paramètres, les résultats du test sont les mêmes :

Test de Fisher

Valeur p (bilatérale) : 1,000 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **on ne met pas en évidence de différence significative sur la survenue des erreurs avec les différentes perturbations.**

-Pharmacien :

	pharmacien	pas pharmacien
erreur	4	20
pas erreur	27	549

Test de Fisher

Valeur p (bilatérale) : 0,030 avec $\alpha=0,05$

Etant donné que la valeur calculée de p est nettement inférieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, **il existe une différence significative entre la présence ou non du pharmacien lors de la survenue des erreurs.**

BIBLIOGRAPHIE

1. *Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.*
Code du travail
2. *Bonnes pratiques de préparation.*
AFFSAPS. Journal Officiel; 2007.
3. *Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors*
Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Am J Health-Syst Pharm
AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 oct 2001;58(19):1835-41.
4. *Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents.*
American Society of Health-System Pharmacists. AJHP; 2002 avr
5. *Drug selection errors in relation to medication labels: a simulation study: Drug selection errors in relation to labelling.*
Garnerin P, Perneger T, Chopard P, Arès M, Baalbaki R, Bonnabry P, et al. Anaesthesia. 8 oct 2007;62(11):1090-4.
6. *Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year.*
Escoms MC, Cabañas MJ, Oliveras M, Hidalgo E, Barroso C. Pharm World Sci PWS. oct 1996;18(5):178-81.
7. *Cato - Computer Aided Therapy For ONCOLOGY*
Becton Dickinson Austria GmbH. <http://www.cato.eu/fr/home.html>; 2014 [cité 27 juill 2016].
8. *Fiabilité de la préparation des chimiothérapies: Double contrôle ou systèmes gravimétriques.*
Carrez L, Bouchoud L, Fleury S, Combescure C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Hôpitaux de Genève ; 2013
9. *Implementation and evaluation of a gravimetric i.v. workflow software system in an oncology ambulatory care pharmacy.*
Reece KM, Lozano MA, Roux R, Spivey SM. Am J Health Syst Pharm. 1 févr 2016;73(3):165-73.
10. *Cypro. The program for the preparation of cytostatic drugs*
CIS healthcare. Healthcare; <http://www.cypro.de/en/cypro.php>
11. *Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français.*
Descout J, Grignon C, Dauphin A. Congrès GERPAC 2011.
12. *Stabilité/Contrôle des préparations d'anticancéreux.*
Serment M. Congrès GERPAC et SFPO 2013.
13. *Validation of a dematerialized process coupled to a gravimetric control in process during cytotoxic compounding.*
Kolski M, Fouque J, Pichon F, Hurgon A, Escalup L. Congrès GERPAC 2014.
14. *Analyse chimique quantitative de Vogel.*
Mendham, Denney, Barnes, Thomas. De Boeck; 2006.
15. *Contrôle analytique des préparations cytotoxiques : bilan de 7 ans d'activité et perspectives.*

- Delis B, Vigneron J, Sobalak N, Zenier H, Nicolas A. Pharm Hosp Clin. juin 2015;50(2):233-42.
16. Analyse par injection en flux continu (FIA)
Blain S. | Techniques de l'Ingénieur 2006 <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire> [cité 2 août 2016].
 17. *Avantages et limites d'une analyse IRTF-UV.*
Kuzzay M, Maire A, Bousquet C, Respaud R, Tournamille J, Antier D. Congrès GERPAC 2009.
 18. MultiSpec©
<https://engineering.purdue.edu/~biehl/MultiSpec/> [cité 27 juill 2016].
 19. *Contrôle rapide et fiable des préparations de chimiothérapies à base d'anticorps monoclonaux à l'aide de l'automate Multispec.*
Bazon C, Vieillard V, Astier A, Paul M. Annales pharmaceutiques françaises. mars 2010;(68):163-77.
 20. *Analyse des risques et évaluation de deux outils de contrôle des préparations de chimiothérapie: Faisabilité d'une installation à l'UPCO du CHRU de Montpellier*
Mateo O. Montpellier I ; 2009.
 21. QC Prep II
Icône Services. Icône; 2015.
 22. *La spectroscopie Raman appliquée au contrôle de qualité analytique des médicaments injectables : évaluation technique et économique versus CLHP et UV/visible-IRTF.*
Amin A, Merlette C, Vidal F, Troude P, Corriol O, Bourget P. Pharm Hosp Clin. juin 2014;49(2):e23.
 23. *Evaluation d'un automate (spectrophotométrie UV) pour le contrôle qualité des chimiothérapies produites en pharmacie hospitalière.*
Exquis A. Université de Genève ; 2015.
 24. *Les caméras prennent le relais.*
Berthe A, Reisz E, Savet M, Rieutord A. Le Moniteur Hospitalier juin 2008;(207):2,3,4.
 25. *Standards for Securing the Drug Supply Chain - Standardized Numerical Identification for Prescription Drug Packages.*
FDA. September 2007
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM206075.pdf>
 26. *Software Alerts Pharmacists to 3 Million Potential Medication Errors.*
Vermes K. Pharmacy Times 2016. <http://www.pharmacytimes.com/product-news/software-alerts-pharmacists-to-3-million-potential-medication-errors> [cité 1 sept 2016].
 27. *In the Clean Room. A Review of Technology-Assisted Sterile Compounding Systems in the US.*
Neuenschwander M, Fahrni J. The Neuenschwaner Company Inc.; 2014.
 28. KIRO - Robotics
KIRO, <http://www.kiro-robotics.com/> [cité 5 sept 2016]
 29. *PharmaHelp brochure*
Fresinius Kabi. http://www.medicaldispensing.nl/downloads/1458808308--file--mds_brochure_frans2016_proef.pdf [cité 10 sept 2016].

30. *Étude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéo-informatique Drugcam® pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux.*
Grave A. Université Joseph Fourier, Grenoble; 2015.
31. *Comparative analysis of methods for real-time analytical control of chemotherapies preparations.*
Bazin C, Cassard B, Caudron E, Prognon P, Havard L. Int J Pharm. oct 2015;494(1):329-36.
32. *Comparaison des moyens de contrôle des chimiothérapies : quelle méthode choisir au CHV?*
Pichard C. Versailles; 2015.
33. *Un oeil numérique pour contrôler la fabrication des chimiothérapies anticancéreuses injectables à l'hôpital: une alternative aux méthodes de dosages.*
Dalifard B, Le Franc B, Cante JP. 2013.
34. *Analyse de risque : processus de fabrication des chimiothérapies.*
CHD La Roche sur Yon.
35. *Compte Rendu de la Revue de Direction de l'URC.*
Dalifard B. CH La Rochelle; 2015 déc p. 30. Report No.: 12.
36. *Compte Rendu de la Revue de Direction de l'URC.*
Dalifard B. CH La Rochelle; 2014 déc p. 29. Report No.: 11.
37. *Amélioration continue apportée par la certification ISO 9001 d'une Unité de Reconstitution de Cytotoxiques (URC) : bilan de l'activité et retour d'expérience.*
Laplace M, Blancher C, Dalifard B, Le Franc B, Cadeac MA. Congrès SNPHPU 2015.
38. *Drugcam.*
Fougereau E. UNICANCER CRCM 2015; Institut Paoli-Calmettes, Marseille. 2015
39. *DrugCam®—An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations.*
Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. Int J Pharm. avr 2016;502(1-2):198-207.
40. *Validation de l'identification des flacons d'essais cliniques par la méthode de contrôle vidéo*
Henriquet M, Duran S, Fougereau E, Benizri F. Congrès SFPO 2015
41. *Un oeil (numérique) nouveau sur la pharmacotechnie: retour sur un an d'intelligence artificielle pour la production de cytotoxiques.*
Girault E, Laplace M, Dalifard B, Le Franc B, Cadeac MA. Congrès GERPAC 2016.
42. *Double contrôle visuel et contrôle video-informatique: impact de l'outil DRUGCAM® sur nos temps de production.*
Blancher C, Laplace M, Dalifard B, Le Franc B, Cadeac MA. Congrès SNPHPU 2015.
43. *Intravenous chemotherapy preparation errors: patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study.*
White R, Cassano-Piché A, Fields A, Cheng R, Easty A. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. févr 2014;20(1):40-6.
44. *Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis.*
McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, Ferner RE. Qual Saf Health Care. août 2010;19(4):341-5.

45. *Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals.*
Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 15 avr 1997;54(8):904-12.
46. *Comparaison de l'efficacité de deux méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapies anticancéreuses: Double contrôle visuel VS Drugcam.* Teixeira A, Breton M. Dalifard B, Le Franc B, Cadeac MA. Congrès HOPIPHARM 2016.
47. *Rapport de mission: État de l'art (national et international) en matière de pratiques de simulation dans le domaine de la santé.*
Granry J-C, Moll M-C. HAS; 2012 janv.
48. *Guide de bonnes pratiques en matière de simulation en sante. Evaluation et amélioration de pratiques.* HAS; 2012 déc.
49. *DPC : Simulation en santé - Fiche technique.*
HAS; 2012.
50. *Rencontres régionales : sécurité, des défis à relever en région. Nantes*
HAS; 2013 juin.
51. *Measure of chemical cross-contamination during the preparation of injectable cytotoxics.*
Sadeghipour F, Ramseyer J, Bonnabry P. Congrès EHAP 2011.
52. *La simulation en pharmacie.*
Collomp R. Conférence Congrès HOPIPHARM 2015
53. *Perspectives sur l'attention, les interruptions et le bruit en pratique pharmaceutique.*
Huet E, Leroux T, Bussi eres J-F. Can J Hosp Pharm. 2011;64(4):275-82.
54. *Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study.*
Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, Perneger T, Bonnabry P. Eur J Clin Pharmacol. 9 juill 2007;63(8):769-76.
55. *Impact of a computerised medication dispensing cabinet on dispensing errors in an experimental setting.* Bonnabry P, Du Pasquier C, Riberdy L, Garnerin P, Chopard P. Congrès EHAP 2004.
56. *L'interruption de tâche lors de l'administration des médicaments. « Comment pouvons-nous créer un système où les bonnes interruptions sont autorisées et les mauvaises bloquées »*
HAS. 2016 janv
57. *Guide: outils et securisation, autoevaluation et administration des medicaments. Partie2: mettre en oeuvre.*
HAS; 2016 mars.
58. *Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [*
HAS 2015
59. *Papoter au bloc opératoire favorise les infections*
20 Minutes, <http://www.20min.ch/ro/news/suisse/story/27805463>[cité 26 juill 2016].
60. *The Frequency and Potential Causes of Dispensing Errors in a Hospital Pharmacy.*
Beso A, Franklin BD, Barber N. Pharmacy World and Science. juin 2005;27(3):182-90.

61. *Les cancers en france, Faits et chiffres.*
Institut National du Cancer. 2015.
62. *Santé et sécurité au travail. BRUIT.*
INRS; 2015.
63. *Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs.*
Ranchon F, Salles G, Späth H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. BMC Cancer. 2011;11:478.
64. *Validation de la détection des volumes de seringues par vidéocapture: application à la seringue de 10 ml.*
Tron C, Bedoucha C, Dalifard B, Le Franc B, Cante JP. Congrès HOPIPHARM 2013.
65. *Un « œil numérique » pour sécuriser la préparation des chimiothérapies à l'hôpital.*
Monnier D. Journal International de Médecine. 2015
66. *Un système vidéo pour sécuriser la préparation des chimiothérapies à l'hôpital.*
SL, AB. TechHopital.com. [cité 20 août 2016].
67. *Drugcam « La video au service de la pharmacie ».*
Le Franc B. Oncolor. mars 2011.
68. *Un œil numérique à l'hôpital. Sécuriser la préparation des chimiothérapies.*
Le Franc B, Dalifard B, Cante JP. Rev Hosp Fr. avr 2014;(557):54-5.
69. *Contrôle vidéo des préparations de chimiothérapies: évaluation du dispositif Drugcam® à l'Institut Paoli-Calmettes, Centre régional de lutte contre le cancer de Marseille.*
Henriquet M. Université Aix-Marseille 2015.
70. *Une solution 2.0 pour sécuriser les préparations injectables dans les établissements de santé: exemple de l'intelligence artificielle pour contrôler la préparation de cytotoxiques.*
Dalifard B, Laplace M, Blancher C, Le Franc B, Cadeac MA. Congrès JIQHS 2015.
71. *Sécuriser la préparation des chimiothérapies anticancéreuses injectables: quel bilan après la fabrication de 2140 préparations vidéo-contrôlées?*
Dalifard B, Laplace M, Blancher C, Le Franc B, Cadeac MA. Congrès HOPIPHARM 2015.
72. *Développement, management et évaluation d'un projet innovant en milieu hospitalier « DRUGCAM »: application au dispositif.*
Chauvet P. Université de Nantes. 2011.

biblio(64) (65) jki(66) louo(67) jkhl(68) cho(69) jlglog(70) ihli(71) lgu(72)

RESUME

INTRODUCTION : L'outil numérique DRUGCAM® est un système de contrôle des préparations des cytotoxiques qui guide le préparateur dans son processus de fabrication. Grâce à la reconnaissance visuelle instantanée, il permet le contrôle de 100% de nos préparations en cours de production et en post-production. Dans ce contexte, notre travail a pour but d'évaluer la performance de DRUGCAM® en activité réelle de production par la simulation et de la comparer au double contrôle visuel, méthode de référence des bonnes pratiques de préparations. En parallèle, les facteurs influençant la performance des deux méthodes de contrôles ont été observés. Des solutions préventives à mettre en place face aux interruptions de tâche et facteurs perturbants seront envisagées afin d'optimiser notre activité dans les meilleures conditions de sécurité.

MATERIELS ET METHODES : Pendant trente jours, sur le créneau horaire 11h30/12h30, vingt contrôles de volumes de seringues différents sont effectués par contrôle visuel humain (bras A) puis par vidéo contrôle (bras B) et ceci en condition réelle de production (ZAC, isolateur). En parallèle, les conditions de travail de l'équipe sont observées, les perturbations et interruptions de tâches sont relevées pendant la lecture du volume. A chaque présentation de seringue, sont notés : la seringue présentée, l'heure de la présentation, les volumes énoncés et les perturbations. Une analyse statistique a été menée pour interpréter les résultats.

RESULTATS : Avec vingt-quatre erreurs au cours des six cents présentations de volumes, le taux d'erreur pour le contrôle visuel humain est de 4%. Sept volumes énoncés étaient supérieurs au volume réel (surdosage) et dix-sept étaient inférieurs (sous dosage). Pour DRUGCAM®, le taux d'erreur est de 0,17% : une seule erreur est enregistrée avec une déviation de -1ml, engendrant une précision de dose de -2,08% par rapport à la dose théorique. Pour ce qui concerne les facteurs perturbants, le modèle de seringue intervient dans la survenue des erreurs : treize erreurs sont enregistrées sur la seringue de 1ml et huit sur celle de 10ml affichant des taux d'erreur (11% et 7%) plus important que pour les autres modèles de seringues. Les préparateurs « permanents » de l'URC présentent un taux d'erreur de 5,3% plus important que pour les non « permanents » (1,8%). En présence du pharmacien, les préparateurs commettent aussi plus d'erreurs (13%) qu'en son absence (4%).

CONCLUSION : Notre étude montre la supériorité de la performance de DRUGCAM® sur la lecture des volumes face au double contrôle visuel humain. De plus, l'étude des facteurs qui perturbent les performances des méthodes de contrôle nous a permis de comprendre que le contrôle visuel humain était possiblement influencé par des facteurs extérieurs alors que DRUGCAM®, lui ne l'est pas. Drugcam® est une solution à envisager pour mettre en place des actions préventives et ainsi réduire au maximum les interruptions de tâches ou les facteurs perturbants grâce à l'analyse de l'origine des erreurs par la vidéo.

Mots clés : DRUGCAM®, cancérologie, contrôle qualité, chimiothérapie, simulation, méthode de contrôle, interruptions de tâches.

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.