



**HAL**  
open science

# Étude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéo-informatique Drugcam® pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux

Amandine Grave

► **To cite this version:**

Amandine Grave. Étude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéo-informatique Drugcam® pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01205371

**HAL Id: dumas-01205371**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205371>**

Submitted on 25 Sep 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

MEMOIRE  
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE  
PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de  
THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

**ETUDE DE FAISABILITE DE LA MISE EN PLACE DE LA SOLUTION VIDEO-  
INFORMATIQUE DRUGCAM® POUR LE CONTROLE DE LA PREPARATION  
DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX**

Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenue publiquement le 17 septembre 2015

Par **Mlle Amandine Grave**

Née le 23 août 1988 à Sainte Foy Lès Lyon

JURY

Président de jury : Monsieur le Professeur Benoît Allenet

Membres : Madame le Docteur Aude Lemoigne, Directrice de thèse

Madame le Professeur Valérie Sautou

Monsieur le Docteur Luc Feroni

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

[Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr)



Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT  
Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2014-2015

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

## UFR de Pharmacie de Grenoble



DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr)

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

## UFR de Pharmacie de Grenoble

Université  
Joseph Fourier



PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr)

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne-Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**\*\* D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

**D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »**

**D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)**

**D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »**

**D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »**

**D6 : Département « Anglais »**

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
CRI : Centre de Recherche Institut  
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
DCE : Doctorants Contractuels  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
et de Cognition et Ontogénèse »  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse  
IPB :  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Rogot  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Biodynamique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques  
LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques  
MCU : Maîtres de Conférences des Universités  
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
PU : Professeurs des Universités  
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
UMR : Unité Mixte de Recherche  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER.

## Remerciements

A Monsieur le Professeur **Benoît Allenet**.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Merci d'avoir suivi mon parcours durant toutes ces années d'internat et de m'avoir soutenue pour la réalisation de cette thèse et de mon master 2.

Recevez l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur **Aude Lemoigne**.

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce beau projet et en acceptant de diriger ce travail.

Ce fut un plaisir et un honneur de travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur **Luc Foroni** et à Madame le Professeur **Valérie Sautou**.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury et de juger ce travail.

Soyez assurés de toute ma reconnaissance.

A Isabelle et Marjorie, merci à toutes les deux pour votre soutien et votre accompagnement tout au long de ce projet.

A toute l'équipe de l'URCC (Anne laure, Cécile, Céline, Delphine, Denis, Emilie, Fabrice, Gaëlle, Marina), pour tout le temps que vous avez passé avec moi à me former, à me laisser vous observer et même à vous chronométrer ! Merci pour votre bonne humeur au cours de ces semestres passés à vos côtés.

A toute l'équipe de la pharmacotechnie (Marie Dominique Desruet, Patrice Trouiller, Marie-José Robein-Dobremez et surtout Roseline Mazet), merci de m'avoir aidé pour la réalisation de mon master 2. Merci également à toutes les préparatrices du laboratoire de Nutrition Parentérale pour votre disponibilité et votre accueil.

Merci à Benoît Le Franc pour avoir répondu à toutes mes questions et m'avoir permis de visiter le Centre Hospitalier de La Rochelle et ainsi de voir le fonctionnement de Drugcam® en routine.

Mes remerciements s'adressent aussi...

A papa et maman pour m'avoir encouragée tout au long de mes études qui vous ont paru interminables et pour vos relectures. Merci à tous les deux pour votre présence, vos conseils et votre amour. Je suis bien entourée, merci pour tout !

A ma sœur Marine, merci pour tous ces moments passés ensemble et pour ton texto inoubliable « tu vas cartonner dans la vie » qui était arrivé au bon moment !

A Bastien, pour ton soutien si précieux dans tous mes moments de doute et tout ce que tu m'as permis d'accomplir depuis que je te connais. Pour ton amour et tout le bonheur que tu m'apportes tous les jours.

A mes grands-parents et à Nicole, je vous dédie cette thèse pour tous les précieux instants passés à vos côtés. A Grand Pierre qui sera toujours dans mes pensées.

A tout le reste de ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines, filleule et marraine pour tous ces moments passés avec vous en famille et tous les souvenirs qui s'y rapportent.

A toutes mes amies de pharma : Anais, Audrey, Caro, Charline, Isa, Maggie, Laure. Pour les années fac, la coloc, les soirées. J'espère que, malgré la distance, on réussira à garder le contact. A Carine, pour l'escalade et les debriefs réguliers des avancées de la thèse ou du rôle de témoin. A Irène, pour le Canada et pour m'avoir choisie comme témoin. Je continuerai à être là pour toi pour toutes les étapes marquantes !



## Table des matières

Remerciements .....	4
Index des tableaux.....	8
Index des figures.....	8
Table des annexes .....	9
Liste des abréviations.....	10
Résumé .....	12
Introduction .....	13
<b>1<sup>ère</sup> partie : Les préparations de cytotoxiques injectables et leurs contrôles .....</b>	<b>15</b>
<b>I. La préparation des médicaments cytotoxiques .....</b>	<b>15</b>
I.1. Définition .....	15
I.2. Référentiels.....	16
<b>II. Les erreurs médicamenteuses .....</b>	<b>16</b>
II.1. Contexte des erreurs médicamenteuses .....	16
II.2. Les types et causes d’erreurs de préparation .....	19
II.3. Les moyens de prévention.....	24
<b>III. Le contrôle des préparations d’anticancéreux injectables .....</b>	<b>28</b>
III.1. Contexte .....	28
III.2. Les différentes méthodes.....	30
III.3. Comparaison entre les différentes méthodes de contrôle.....	50
III.4. Critères de choix.....	53
III.5. Décision.....	57
<b>2<sup>ème</sup> partie : Etude de faisabilité de la mise en place du système de vidéo-surveillance Drugcam<sup>®</sup> au sein de l’unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC) du CHU de Grenoble .....</b>	<b>61</b>
<b>IV. Description de l’unité .....</b>	<b>61</b>

<b>V.</b>	<b>Présentation du système de vidéo-surveillance Drugcam®</b> .....	<b>68</b>
V.1.	Objectif.....	68
V.2.	Description .....	68
V.3.	Fonctionnement.....	70
<b>VI.</b>	<b>Eléments de la mise en place et modifications prévisibles du fonctionnement de l'unité 72</b>	
<b>VII.</b>	<b>Conclusion de l'étude de faisabilité</b> .....	<b>76</b>
	<b>3<sup>ème</sup> partie : Proposition de protocole d'évaluation de la solution vidéo-informatique Drugcam® au sein de l'URCC du CHU de Grenoble.....</b>	<b>78</b>
<b>VIII.</b>	<b>Préambule</b> .....	<b>78</b>
VIII.1.	Qualification.....	78
VIII.2.	Validation d'une procédure d'analyse.....	79
<b>IX.</b>	<b>Objectif.....</b>	<b>82</b>
<b>X.</b>	<b>Matériel et méthode</b> .....	<b>82</b>
X.1.	Vérification des performances de Drugcam® sur notre gamme d'exploitation .....	83
X.2.	Vérification des performances de Drugcam® en pratique courante .....	85
X.3.	Evaluation de l'impact sur le temps .....	88
X.4.	Evaluation du ressenti des préparateurs .....	90
<b>XI.</b>	<b>Résultats préliminaires</b> .....	<b>90</b>
XI.1.	Etude préliminaire sur les erreurs de préparation détectées par double contrôle visuel	90
XI.2.	Evaluation de l'impact sur le temps de préparation .....	94
XI.3.	Evaluation du ressenti des préparateurs .....	96
	<b>Discussion.....</b>	<b>99</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>102</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>113</b>

## Index des tableaux

<b>Tableau I : Répartition des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux avant et après mise en place d'un système qualité adapté.....</b>	<b>21</b>
<b>Tableau II : Comparaison des différents modes de contrôle .....</b>	<b>51</b>
<b>Tableau III : Comparaison des différentes méthodes de contrôle.....</b>	<b>59</b>
<b>Tableau IV : Tableau ICH Q2(R1).....</b>	<b>80</b>
<b>Tableau V : Déroulement et recueil de l'évaluation des performances de Drugcam® .....</b>	<b>87</b>
<b>Tableau VI : Interprétation prévisible des résultats.....</b>	<b>87</b>
<b>Tableau VII : Répartition du type d'erreurs détectées en fonction du lieu de détection</b>	<b>92</b>
<b>Tableau VIII : Tableau récapitulatif du nombre d'erreurs pour chaque type d'erreurs</b>	<b>93</b>
<b>Tableau IX : Répartition des préparations chronométrées par préparateur et par type de préparation .....</b>	<b>95</b>

## Index des figures

<b>Figure 1 : Isolateurs de l'URCC du CHU de Grenoble .....</b>	<b>62</b>
<b>Figure 2 : Module OPPI de Cristal-Link .....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 3 : Ecran de validation de la préparation .....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 4 : Fiche de fabrication .....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 5 : Etiquette de la préparation .....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 6 : Réception des préparations pharmaceutiques par un service de soin .....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 7 : Module Drugcam® Assist .....</b>	<b>70</b>
<b>Figure 8 : Interface de Drugcam® Assist.....</b>	<b>71</b>
<b>Figure 9 : Module Drugcam® Control.....</b>	<b>72</b>

<b>Figure 10 : Schémas des postes de travail équipés par Drugcam® au sein de l'URCC du CHU de Grenoble.....</b>	<b>75</b>
<b>Figure 11 : Lieu de détection des erreurs.....</b>	<b>91</b>
<b>Figure 12 : Répartition du type d'erreurs détectées .....</b>	<b>92</b>
<b>Figure 13 : Résultats du premier questionnaire sur le ressenti des préparateurs .....</b>	<b>96</b>

## **Table des annexes**

<b>Annexe 1 : Questionnaire réalisé avant la mise en place de Drugcam® .....</b>	<b>113</b>
<b>Annexe 2 : Questionnaire réalisé après la mise en place de Drugcam® .....</b>	<b>114</b>
<b>Annexe 3 : Feuille de recueil des erreurs de préparations détectées .....</b>	<b>116</b>

## Liste des abréviations

<b>AMDEC</b>	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
<b>ASHP</b>	American Society of Health-System Pharmacists
<b>BPP</b>	Bonnes Pratiques de Préparation
<b>CCMHP</b>	Chromatographie sur Couche Mince Haute Performance
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CLHP</b>	Chromatographie Liquide Haute Performance
<b>CREX</b>	Comité de Retour d'EXpérience
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DCV</b>	Double contrôle visuel
<b>FIA</b>	Flow Injection Analysis (Analyse en Flux Continu)
<b>FN</b>	Faux Négatif
<b>FP</b>	Faux Positif
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
<b>IR</b>	Infra Rouge
<b>NCCMERP</b>	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
<b>PIC/S</b>	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
<b>PSE</b>	Pousse seringue électrique
<b>PSM</b>	Poste de Sécurité Microbiologique
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>QC</b>	Qualification de Conception
<b>QI</b>	Qualification d'Installation
<b>QO</b>	Qualification Opérationnelle
<b>QP</b>	Qualification de Performance
<b>QSP</b>	Quantité suffisante pour
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>SFPC</b>	Société Française de Pharmacie Clinique
<b>TF</b>	Transformée de Fourier

<b>UCPC</b>	Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies anticancéreuses
<b>URCC</b>	Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques
<b>USP</b>	United States Pharmacopoeia
<b>UV</b>	Ultra-Violet
<b>VN</b>	Vrai Négatif
<b>VP</b>	Vrai Positif
<b>ZAC</b>	Zone à Atmosphère Contrôlée

## Résumé

### **Amandine Grave**

Etude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéo-informatique Drugcam<sup>®</sup> pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux

### **RESUME**

Les erreurs médicamenteuses associées aux anticancéreux injectables peuvent avoir des conséquences graves sur les patients que ce soit en termes d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique. Plusieurs études ont décrit les erreurs de préparation associées aux chimiothérapies et on retrouve généralement un taux d'erreur qui va jusqu'à 4 %. Le contrôle de la préparation des cytotoxiques injectables que ce soit en cours de processus ou sur le produit fini s'impose de plus en plus comme un outil de sécurisation incontournable.

L'objectif de ce travail était donc de présenter les différentes solutions existantes pour le contrôle de la préparation des chimiothérapies avec leurs avantages et inconvénients et les raisons qui ont engendré le choix de la solution vidéo-informatique Drugcam<sup>®</sup> au CHU de Grenoble. La présentation de l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques et de son fonctionnement associée à la présentation de Drugcam<sup>®</sup> a ensuite permis de conclure à la faisabilité de la mise en place de cette solution. Enfin, tout équipement devant être validé avant utilisation, ce travail propose un protocole d'évaluation complet de la solution vidéo-informatique Drugcam<sup>®</sup>. Les perspectives d'un tel projet sont de cerner les impacts de cette nouvelle technologie sur la sécurisation du processus de préparation mais aussi sur d'autres critères comme l'impact sur le délai de mise à disposition des préparations aux services.

### **MOTS-CLES**

Chimiothérapie, Méthodes de contrôle, Etude de faisabilité, Drugcam<sup>®</sup>

### **JURY**

Aude Lemoigne  
Benoît Allenet  
Valérie Sautou  
Luc Foroni

### **DATE DE SOUTENANCE**

17 septembre 2015

## Introduction

Les chimiothérapies ont un index thérapeutique étroit et une forte toxicité. Les erreurs médicamenteuses associées à cette classe thérapeutique peuvent avoir des conséquences graves sur les patients que ce soit en termes d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique (1,2). Les chimiothérapies injectables sont donc considérées comme étant à haut risque pour le patient. Les erreurs peuvent survenir à n'importe quelle étape du processus ce qui inclut la prescription, la validation, la préparation et l'administration (3). Ce processus devient de plus en plus complexe avec des protocoles associant plusieurs médicaments, des doses calculées selon la surface corporelle, des intervalles thérapeutiques et des durées d'administration précises.

La prévention des erreurs médicamenteuses liées aux chimiothérapies est une priorité à l'hôpital. La réduction du risque d'erreurs passe, entre autre, par la centralisation de la préparation. Le recours à l'automatisation, aux nouvelles technologies et surtout à l'informatisation a permis de sécuriser le processus de préparation des cytotoxiques injectables (4,5). Plusieurs études ont décrit les erreurs de préparation associées aux chimiothérapies et on retrouve généralement un taux d'erreur qui va de 0,2 à 4 % (1,6,7). Le contrôle de la préparation des cytotoxiques injectables, que ce soit en cours de processus ou sur le produit fini, s'impose de plus en plus comme un outil de sécurisation incontournable.

La préparation des chimiothérapies au CHU de Grenoble s'effectue actuellement dans une unité de préparation centralisée, avec des protocoles en majorité standardisés et informatisés et avec une production sécurisée par double contrôle visuel. Le CHU de Grenoble a souhaité ajouter une étape à la sécurisation de son processus de production des chimiothérapies en s'équipant d'une méthode de contrôle supplémentaire.

La première partie de ce travail présente l'environnement de la préparation des chimiothérapies et de leurs contrôles et les raisons qui ont abouti au choix du contrôle de la préparation des cytotoxiques injectables par une méthode vidéo-informatique.



La seconde partie présente l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques ainsi que les éléments de cette méthode de contrôle. Le but est d'évaluer la faisabilité de sa mise en place au sein de notre établissement.

Enfin, la dernière partie décrit les différents éléments de l'évaluation de cette nouvelle technologie et les résultats obtenus lors du travail effectué en amont.

# 1<sup>ère</sup> partie : Les préparations de cytotoxiques injectables et leurs contrôles

## I. La préparation des médicaments cytotoxiques

### **I.1. Définition**

Une préparation est un terme désignant le produit fini. Elle est réalisée grâce à un document qui décrit la manière dont l'opération doit être effectuée et les moyens nécessaires pour la mener à bien. Depuis le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments, la centralisation de la préparation et de la reconstitution des traitements anticancéreux, sous la responsabilité d'un pharmacien, doit faire partie des engagements des établissements de santé contractés avec les agences régionales de santé dans le cadre du contrat de bon usage des médicaments (8). Lorsqu'une préparation est réalisée dans une pharmacie à usage intérieur (PUI), elle doit être faite selon les bonnes pratiques de préparation (BPP) (9).

Les BPP 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 ». Une opération de reconstitution peut classiquement être réalisée dans les unités de soins. Cependant, il est bien précisé dans les BPP que la préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement, ce qui est le cas des médicaments cytotoxiques, doit être faite dans les PUI et qu'elle doit alors être réalisée conformément aux BPP (10). En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévu par le RCP ou le protocole de la recherche biomédicale, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux dispositions des BPP.

## **I.2. Référentiels**

La préparation des chimiothérapies est définie par un certain nombre de référentiels généraux comme les « Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière » ou de recommandations comme les « Référentiels de pharmacie hospitalière de la Société Française de Pharmacie Clinique » élaborés en 2010 en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces documents cadrent de façon globale la gestion de la qualité, du personnel, des locaux ou encore la maîtrise de l'environnement.

Des référentiels beaucoup plus spécifiques existent également comme les « Bonnes Pratiques de Préparation » de 2007 qui constitue le document de référence actuellement. Au niveau français, on retrouve également comme documents la pharmacopée française (11<sup>ème</sup> édition) ainsi que les normes AFNOR. Au niveau européen et international, on peut citer la pharmacopée européenne (8<sup>ème</sup> édition), les PIC/S, les recommandations ICH et USP 797 et 800 et les normes ISO qui sont autant de recommandations visant à améliorer les pratiques de préparation et sur lesquelles le pharmacien peut s'appuyer pour améliorer son processus de production.

L'augmentation du nombre de préparation des chimiothérapies et les exigences de plus en plus importantes en termes de sécurité et de qualité pour le manipulateur et le patient nous incitent de plus en plus à regarder les « Bonnes Pratiques de Fabrication ». Celles-ci ont une approche qui peut être complémentaire et adaptée à un processus de production devenu presque industriel.

## **II. Les erreurs médicamenteuses**

### **II.1. Contexte des erreurs médicamenteuses**

#### **II.1.1. Erreurs médicamenteuses**

Une erreur médicamenteuse est définie par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) dans son dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse comme un « écart par rapport à ce qui aurait du être fait au cours de la prise en charge thérapeutique

médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions » (3).

Les chimiothérapies font parties de l'arsenal thérapeutique de lutte contre le cancer et sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Une dose incorrecte, une erreur d'administration ou de molécule peuvent avoir des conséquences graves que ce soit en termes de toxicité et d'effet indésirable ou d'échec thérapeutique (1,2). En cas de décès lié à une erreur médicamenteuse, les médicaments antinéoplasiques font parties des classes les plus représentées (15,4%) juste après les agents du système nerveux central (26,9%) (11). Le taux d'erreurs médicamenteuses concernant les chimiothérapies est de 4% environ (1,12,13). Parmi les erreurs médicamenteuses concernant les médicaments anticancéreux, les erreurs de prescription représentent la majorité des erreurs (1,13).

La préparation des médicaments anticancéreux étant au cœur de notre activité, nous nous sommes concentrés sur les erreurs de préparation.

### II.1.2. Erreurs de préparation

L'incidence des erreurs de préparation des cytotoxiques intraveineux est très variable. Dans la littérature, on retrouve des taux qui vont jusqu'à 4% (1,6,7). Gruwez en 2001 a réalisé une étude prospective au cours de laquelle 55 erreurs ont été arrêtées au cours du processus de préparation sur 1530 préparations soit 3,6% du nombre de préparations (6). Martin en 2004 a réalisé une étude sur 84017 préparations (7). La première période de 1999 à 2000 (41 326 préparations) retrouvait un taux d'erreurs de préparation de 0,41% qui diminuait à 0,23% pour la deuxième période de 2001 à 2002 (42 691 préparations) suite à la mise en place d'actions correctives. Ranchon en 2011 a réalisé un recueil de toutes les erreurs survenues au cours de la prise en charge des patients en oncologie pendant 1 an (22 138 préparations) (1). Au final,

36 erreurs pharmaceutiques ont été détectées (0,16%). Parmi ces 36 erreurs pharmaceutiques, 26 concernaient la préparation. Les autres erreurs pharmaceutiques étaient des erreurs sur l'analyse pharmaceutique, la retranscription des données dans le logiciel pharmaceutique ou encore la conservation.

En élargissant les erreurs de préparation aux médicaments hors cytotoxiques, Flynn par observation directe des préparations retrouvait un taux d'erreur de 9% (14). Parshuram retrouvait un taux de 1,6% (IC à 95% : 0,4 à 2,7%) par observation directe de la préparation mais ce taux s'élevait à 34,7% (IC à 95% : 30,4 à 39,0%) lorsque l'analyse était faite par chromatographie liquide haute performance (CLHP) (15).

Pour détecter les erreurs, l'ensemble des études précédentes se base sur l'analyse rétrospective des dossiers de patients, sur la notification spontanée des erreurs de préparation ou encore sur l'observation directe de la préparation. Ces techniques ont leurs limites puisqu'une erreur de préparation n'est pas forcément notée dans le dossier, la notification spontanée ne fonctionne que si l'erreur est détectée et rapportée et l'observation directe dépend de la capacité de l'observateur à détecter une erreur d'autant plus que le temps d'observation est généralement court. Une étude réalisée en 2014 dans la pharmacie du Centre Hospitalier de Lyon Sud a d'ailleurs montré que 48% des erreurs introduites artificiellement dans les fiches de fabrication n'étaient pas détectées (16). Suite à la sensibilisation des préparateurs, ce taux est passé à 20%. Les études retrouvées dans la littérature sont donc assez hétérogènes mais le développement des techniques de dosage analytique peut permettre d'obtenir un taux de non-conformité fiable sur la préparation des chimiothérapies.

Watt en 2002 a analysé par CLHP 669 préparations de 5-Fluorouracile (17). Le taux d'erreur moyen était de  $5,94\% \pm 3,6\%$ , la majorité étant des erreurs de concentration inférieure à 10% par rapport à la concentration théorique. Borget a analysé les résultats des dosages analytiques obtenus entre janvier 2001 et juin 2003 sur 25 968 préparations (18). Les dosages étaient effectués par CLHP et par chromatographie sur couche mince. Une préparation était considérée comme non conforme si elle contenait le mauvais principe actif ou si la concentration était en dehors des limites de plus ou moins 10%. Le taux de non-conformité est passé de 8,9% en 2001 à 2,2% pour le premier semestre 2003 suite à la mise en place d'actions correctives comme la sensibilisation du personnel à la technique de prélèvement et à l'importance de l'homogénéisation. Delmas en 2009 utilisait également la CLHP pour réaliser le contrôle de ses chimiothérapies et retrouvait un taux de non-conformité de 7,7% pour 4400

préparations réalisées (19). Les non-conformités recensées n'étaient pas dues au choix d'un mauvais principe actif mais à une mauvaise dose malgré une tolérance large avec un intervalle d'acceptabilité de plus ou moins 15%. Chouquet réalisait l'analyse avec un spectromètre d'absorption UV Raman (QC Prep+®) (20). Le seuil de tolérance était de  $\pm 15\%$  de la concentration cible. Depuis mars 2014, 87% de leur production est contrôlée par dosage analytique et le taux de non-conformité obtenu est de 10,6%. Il ressort également de ces études qu'un certain nombre de non-conformité est du à un problème d'homogénéisation de la poche avant échantillonnage ou de mauvais choix de seringue. Une nette diminution est possible après une phase d'apprentissage. Bien qu'à modérer, ces taux de non-conformité sont non négligeables et montrent l'importance du contrôle des préparations de cytotoxique injectables.

Certains établissements réalisent des analyses de risque de la prise en charge des patients en oncologie ce qui permet d'identifier les points critiques. La pharmacie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris en 2009 a mené une analyse de ce type (21). Parmi les non-conformités détectées, on a 131 non-conformités analytiques et 8 différences prescription/préparation sur les 1157 non-conformités. Cela positionne ces items en deuxième position après les erreurs sur la fiche de fabrication. La pharmacie des Hôpitaux privés de Metz en 2012 a élaboré un plan de gestion des risques qui va de la validation médicale de la prescription jusqu'à la dispensation des produits (22). Cela montre que l'étape de manipulation est l'étape critique du processus puisqu'elle représente 30% des risques relevés.

## **II.2. Les types et causes d'erreurs de préparation**

### **II.2.1. Les types d'erreurs de préparation**

Le comité de la sécurité des médicaments injectables au Canada a réalisé un état des lieux de la prise en charge des patients en oncologie de la prescription jusqu'à l'administration en se focalisant notamment sur l'identification des facteurs pouvant contribuer à la survenue d'évènements indésirables évitables (23). En se concentrant sur les erreurs de préparation, cinq étapes ont été identifiées comme particulièrement à risque : la préparation des plateaux, la reconstitution, la préparation, la vérification et l'étiquetage.

La **préparation du plateau** est définie comme l'assemblage à proximité ou dans l'isolateur ou le poste de sécurité microbiologique (PSM) de l'ensemble du matériel nécessaire à une préparation. Le matériel comporte généralement les flacons de cytotoxique, les poches de solvant, les seringues, l'étiquette du patient et la fiche de fabrication.

La **reconstitution** est définie comme l'ajout dans le flacon de cytotoxique de la bonne quantité et du bon diluant. Ceci concerne les flacons de cytotoxique n'étant pas prêt à l'emploi. L'agitation doit également respecter les recommandations.

La **préparation** consiste à prélever le volume de principe actif voulu pour l'injecter dans la poche de solvant ou dans le contenant approprié. Les manipulateurs doivent travailler de façon aseptique pour éviter tout risque de contamination bactériologique et chimique.

La **vérification** consiste à s'assurer que le bon produit, la bonne dose et le bon diluant ont été préparés.

L'**étiquetage** consiste à appliquer la bonne étiquette sur la bonne préparation.

Sur les 6 établissements observés par les experts Canadiens, cinq d'entre eux fonctionnent avec le pharmacien effectuant un double contrôle visuel pour les étapes critiques. Un établissement n'a aucun double contrôle visuel mais le pharmacien au moment de la libération vérifie les flacons utilisés et la seringue préalablement marquée au niveau de la ligne de remplissage.

Au final, les erreurs qui peuvent découler de ces étapes à risque sont des erreurs de principe actif ou de diluant, de dose, de forme pharmaceutique, de technique de préparation, de date de péremption et d'étiquetage.

Peu d'études détaillent précisément les erreurs de préparation faites.

Flynn retrouve 145 erreurs de préparation pour 1679 doses préparées (9%) (14):

- Erreur de dose : 69% (dont 32% des erreurs avec un écart de moins de 10% par rapport à la dose théorique et 37% avec un écart de plus de 10%)
- Erreur sur le diluant : 19% (nature : 10%, volume : 6%, omission : 3%)
- Erreur sur le principe actif : 7%
- Erreur au niveau de la technique de préparation : 5%

Martin décrit les erreurs de préparation des médicaments anticancéreux pour deux périodes, avant et après mise en place d'un système qualité adapté (7). Le premier pourcentage correspond à la période 1999 – 2000 et le deuxième à la période 2001 – 2002 (Tableau I).

**Tableau I : Répartition des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux avant et après mise en place d'un système qualité adapté**

<b>Erreur de préparation</b>	<b>1999-2000</b>	<b>2001-2002</b>
Dose de principe actif	43%	53%
Type ou problème de tubulure	20%	19%
Type de poche	8%	3%
Solvant incompatible	7%	5%
Erreur de principe actif	2%	3%
Autres	20%	15%

Le taux d'erreurs de préparation diminue grâce à la mise en place d'actions correctives puisqu'il passe de 0,41% à 0,23%. En revanche, la répartition du type d'erreur observée est comparable entre les deux périodes.

Le système d'enregistrement des erreurs de préparation aseptique de Grande Bretagne collecte les erreurs de préparation dans les unités de production de pharmacie. Bateman en 2010 analyse le recueil des erreurs de janvier 2004 à décembre 2007 (24). Il en est ressorti 4948 erreurs pour une estimation de 958 532 préparations réalisées (0.49%). Les erreurs pouvaient être détectées à 7 niveaux différents et on retrouve par ordre décroissant: la zone d'assemblage (46,6%), la zone de vérification finale avant libération (21,7%), le contrôle en zone de préparation (9,3%), la libération (7,7%), l'étiquetage (4,8%), dans le service de soin avant administration (4,3%) et pendant ou après l'administration (0,5%).



Au niveau des erreurs on retrouve :

- Erreur d'étiquetage : 34,2%
- Erreur de transcription : 11,1%
- Erreur sur la date de péremption : 7,5%
- Erreur de volume final : 6,5%
- Erreur de calcul : 5,5%
- Erreur de dose : 5,2%
- Erreur sur le diluant : 4,3%
- Erreur sur le principe actif : 4,2%
- Erreur sur le choix du contenant : 2,3%
- Autres : 19,3%

On retrouve donc systématiquement dans les études et par ordre décroissant les erreurs de doses, les erreurs de solvant puis les erreurs de principe actif.

Un recueil des erreurs de préparation a été réalisé pendant 1 mois dans notre unité et sera détaillé dans la 3<sup>ème</sup> partie.

### II.2.2. Les causes d'erreurs de préparation

Plusieurs facteurs reviennent dans la littérature comme étant des causes potentielles d'erreurs. Le NCCMERC (Institution coordinatrice du système de déclaration des erreurs médicamenteuses aux Etats-Unis) classe les causes d'erreurs en 5 catégories (25).

Tout d'abord les erreurs survenues peuvent être dues à un problème de **communication**. Cette communication peut être orale ou écrite. Dans le cas des erreurs écrites, cela peut provenir d'un problème de lisibilité de l'écriture, d'abréviation, d'unité de mesure, de point décimal ou de positionnement d'un zéro.

Ensuite, l'erreur peut provenir d'une **confusion au niveau du nom**. L'exemple classique de confusion possible est celle d'une sonorité similaire ou d'un visuel proche entre deux spécialités.

L'erreur peut être engendrée par l'**étiquetage**. L'étiquetage est présent au niveau du conditionnement primaire, secondaire mais également au niveau du produit fini. Au niveau du conditionnement, la ressemblance peut être proche entre deux produits. L'étiquette peut aussi

être incomplète. Sur le produit fini, l'étiquette peut comporter le mauvais nom de produit ou le mauvais nom de patient.

Une autre catégorie d'erreur est celle liée aux **facteurs humains**. On retrouve un manque de connaissance, un défaut de performance, des erreurs de calculs, des erreurs informatiques (mauvaise programmation, mauvaise sélection de protocole), des erreurs de transcription que ce soit sur un format papier ou informatique, le stress avec une surcharge d'activité par exemple, la fatigue et des comportements inappropriés comme l'intimidation. On a aussi, parmi les facteurs humains, les erreurs de préparation qui comportent des erreurs de nature et de quantité pour le diluant et le principe actif.

Enfin, la dernière catégorie est celle du **contenant** (emballage, forme pharmaceutique) et des **dispositifs médicaux** (choix d'un dispositif inapproprié ou non fonctionnel).

Dans l'étude de Bateman, les facteurs perçus comme ayant contribué aux erreurs ont été étudiés (24). L'erreur individuelle est le facteur prédominant avec un taux de 78,1%. On a ensuite la distraction ou l'interruption (4,3%), la formation insuffisante (3,7%), la surcharge de travail (3,2%), un sous-effectif (3,1%), le système informatique inadéquat (2%), la mauvaise conception du processus (1,7%), le mauvais stockage (0,8%), des erreurs d'installation ou d'équipement (0,8%), une faible séparation des produits (0,6%) et la mauvaise qualité des matières premières utilisées (0,4%).

Parshurman identifie plusieurs facteurs associés à la survenue d'une erreur dans la concentration du produit (15). Tout d'abord, il y a moins d'erreurs chez les manipulateurs qui préparent régulièrement. Ensuite, les erreurs sont plus importantes lorsque la préparation est réalisée à partir d'une solution concentrée ou lorsqu'elle concerne une petite dose et donc un petit volume. Enfin, les erreurs de calcul et la fatigue contribuent également aux erreurs de préparation. Les moyens de prévention proposés sont la centralisation de la préparation avec notamment la spécialisation et la formation du personnel, l'informatisation et la standardisation des préparations et l'utilisation de solutions moins concentrées.

En fonction du type et des causes d'erreurs, différentes pistes se dessinent comme moyen de prévention des erreurs de préparation.

## II.3. Les moyens de prévention

Au vu de l'importance de l'impact des erreurs médicamenteuses dans le contexte des chimiothérapies et notamment des risques inhérents à leur préparation, il est essentiel de respecter les réglementations et les référentiels disponibles et de mettre en place des actions pour sécuriser au mieux le processus de préparation.

### II.3.1. Recommandations de l' American Society of Health System Pharmacists (ASHP)

Les recommandations de l'ASHP (26) sur la prévention des erreurs médicamenteuses avec les agents antinéoplasiques proposent des actions à entreprendre pour la préparation et la dispensation des médicaments cytotoxiques et sur le rôle du pharmacien.

Ces propositions concernent les différents secteurs de la préparation des cytotoxiques :

#### **Assurance qualité :**

- Mise en place d'un système de management de la qualité.
- Surveillance et enregistrement des déclarations d'erreurs médicamenteuses potentielles ou avérées. La déclaration est anonyme.
- Analyse des causes et mise en place d'actions correctives.

#### **Formation :**

- Programme d'éducation interdisciplinaire sur les erreurs médicamenteuses, les stratégies de prévention et de déclaration.

#### **Commande et stockage des médicaments cytotoxiques :**

- Eliminer les flacons se ressemblant.
- Limiter le nombre de dosages différents pour un même produit.
- Eviter les changements fréquents de fournisseurs et de produits.
- Ne pas stocker côte à côte les flacons se ressemblant ou avec un nom similaire.

#### **Standardisation de la préparation et de la dispensation :**

- Fabrication pour une durée de 24h.
- Une préparation par dose.

- Fabrication d'une seule préparation à la fois.
- Préparation selon une fiche de fabrication standardisée.
- Séparer les flacons nécessaires à la préparation des autres flacons.
- Contrôle du processus de reconstitution (nature et volume du diluant) et de préparation (transfert du principe actif dans le contenant) par double contrôle visuel avant transfert dans le contenant ou par pesée. Une autre alternative est la vérification *a posteriori* par la méthode « pulling back syringe ». Les flacons et contenants doivent également être vérifiés.
- Distinction des différentes voies d'administration.

#### **Etiquetage :**

- Système uniformisé d'étiquette.
- Impression automatique et non pas écriture manuelle.
- Etiquetage immédiat après préparation.

#### **Formation des pharmaciens :**

- Validation des prescriptions.
- Préparation des anticancéreux injectables.
- Procédure de manipulation.
- Surveillance des erreurs.

### II.3.2. L'apport de la centralisation et des technologies de l'information

On retrouve classiquement comme moyen de maîtrise la centralisation de la préparation des chimiothérapies. Les technologies de l'information comme l'informatisation ainsi que la standardisation des protocoles sont également un moyen qui se démocratise de plus en plus pour maîtriser le processus de préparation des chimiothérapies.

La **centralisation** a largement été décrite dans la littérature et est devenue un élément de maîtrise des risques incontournables (27–29). Elle permet à la fois de protéger les manipulateurs en limitant l'exposition aux agents cytotoxiques et d'améliorer la sécurité des patients en détectant les erreurs de prescription grâce à la validation pharmaceutique et en maîtrisant les étapes de préparation. Elle permet également de rationaliser les coûts.

L'**informatisation** et la **standardisation des protocoles et des fiches de fabrication** permettent de sécuriser une partie du processus (4,5,30). Bien que susceptible d'engendrer différents types d'erreur, l'informatisation est aujourd'hui largement recommandée (26). L'informatisation comporte à la fois des interfaces pour la prescription des médecins, la validation pharmaceutique et le dossier médical du patient comportant l'ensemble des informations le concernant notamment les valeurs biologiques mais également le relevé des administrations effectuées. La standardisation des protocoles puis des fiches de fabrication permet de diminuer les erreurs de préparation (31).

Enfin, le système de **scannage** au lit du patient permet une sécurisation de l'administration en améliorant l'identitovigilance. Cela permet de s'assurer en dernier lieu que le bon patient reçoit le bon médicament, à la bonne dose et au bon moment (5,32,33). L'utilisation des codes-barres peut aussi se faire pour l'identification des flacons utilisés pour la préparation des cytotoxiques injectables. Enfin, la télépharmacie est également une technologie pouvant améliorer la qualité des préparations (5).

La pharmacie des hôpitaux de Genève a cartographié son processus de production des chimiothérapies. Bonnabry dans son article réalise une analyse prospective des risques selon la méthode d'analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticités (AMDEC) pour 5 organisations différentes : production décentralisée des chimiothérapies, centralisation, prescription informatique des chimiothérapies, production avec le système CATO<sup>®</sup> et enfin le contrôle électronique au lit du patient (34). Il en ressort une réduction flagrante du risque suite à la centralisation de la production des chimiothérapies (-25%). Cet article montre également l'apport des technologies de l'information pour réduire les risques. L'informatisation et la standardisation des protocoles ont permis de réduire les erreurs de prescription (-11%) tandis que le contrôle gravimétrique du produit sécurise la production (-13%). La dernière étape est une étape d'identitovigilance utilisant un contrôle électronique au lit du patient (-12%).

### II.3.3. Le système de management de la qualité

Le risque fait partie de toute activité humaine. Une démarche de gestion des risques vise à réduire le risque de survenue d'évènements indésirables à un niveau acceptable en réduisant

leurs fréquences ou leurs gravités (35). Cependant, un événement indésirable qu'il ait ou pas de conséquence pour le patient, ne résulte jamais uniquement d'une erreur humaine mais est dû à la succession de facteurs et de causes favorisantes. Pour identifier ces causes, il faut procéder à des analyses approfondies dites systémiques qui permettront de mettre en évidence des problèmes d'organisation.

Une démarche de gestion des risques nécessite d'identifier les risques, de les analyser pour ensuite imaginer des barrières de sécurité qui auront pour but de diminuer la survenue d'évènements indésirables ou d'en limiter les conséquences. Pour cela, il est nécessaire de combiner deux approches ; une approche dite *a priori* qui permet d'anticiper la survenue d'évènements indésirables et une approche *a posteriori* au cours de laquelle on se demande ce qu'il s'est passé suite à la survenue d'un événement indésirable. Ces deux approches doivent être pluri-professionnelles.

L'approche *a priori* nécessite d'identifier les différentes étapes de la prise en charge du patient pour ensuite repérer les risques qui pourraient survenir et leur conséquences. Il faut donc connaître et maîtriser l'ensemble de son processus. Les risques identifiés vont ensuite être classés en fonction de leur fréquence et de leur gravité ce qui permet de prioriser les actions à mettre en place. On peut faire une analyse de processus et de ses points critiques ou une analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticités (AMDEC).

En routine, il faut recueillir les événements indésirables survenus ce qui permet d'avoir une approche *a posteriori*. Lors de réunions qui peuvent prendre différentes formes (groupe de travail, revue morbi-mortalité, comité de retour d'expérience (CREX)), les événements indésirables sont analysés : présentation du cas, identification des problèmes, recherche des causes, mise en place d'actions d'amélioration. Plusieurs méthodes existent comme par exemple la méthode ALARM ou l'analyse d'un événement indésirable par arbre des causes.

Ces deux approches nécessitent le développement d'une culture qualité au sein de l'établissement. Il faut notamment que le personnel comprenne le caractère non punitif de ces démarches. L'HAS a diffusé un guide en mars 2012 « mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé » qui reprend de façon globale la gestion des risques au sein d'un établissement de santé et donne des pistes concrètes sous forme de fiches techniques permettant de faciliter sa mise en œuvre (36).

#### II.3.4. Eléments mis en place au CHU de Grenoble

L'unité de préparation a mis en place un système global de maîtrise des risques qui passe par un système d'assurance qualité complet, des formations régulières, une standardisation de la préparation mais aussi au niveau des commandes et du stockage des spécialités.

La préparation des cytotoxiques injectables au CHU de Grenoble est centralisée depuis 1995 (37). Les protocoles et les fiches de fabrication sont standardisés. La prescription, la validation puis l'édition des fiches de fabrication des chimiothérapies se fait grâce au logiciel Cristal-Link qui permet une informatisation et une maîtrise de l'ensemble du processus. Les étiquettes sont également imprimées automatiquement suite à la validation de la fiche de préparation. Le contrôle de la préparation des chimiothérapies se fait par un double contrôle visuel des étapes de préparation par un deuxième préparateur. En dernier lieu, le pharmacien libère la préparation.

Les préparateurs sont tenus de ne réaliser qu'une seule préparation par dose. De plus, ils ne doivent pas réaliser plusieurs préparations simultanément.

Les pharmaciens ne commandent qu'un seul dosage par spécialité, afin de limiter le risque de confusion.

Enfin, les deux approches de gestion des risques *a priori* et *a posteriori* ont été mises en place. La première, sous la forme d'une cartographie des risques de la prise en charge du patient en oncologie. La deuxième découle de l'enregistrement des déclarations d'erreurs médicamenteuses et se déroule en routine sous la forme d'un CREX. Préparateurs, internes et pharmaciens débattent des signalements et choisissent par consensus un évènement selon sa gravité ou sa fréquence. Celui-ci fait l'objet d'une analyse systémique qui permet de cibler les défaillances et ainsi de proposer des actions correctives.

### III. Le contrôle des préparations d'anticancéreux injectables

#### III.1. Contexte

Selon le chapitre 1 des BPP, une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler.

Le chapitre 2 sur les contrôles précise d'une part que « les contrôles réalisés concernent notamment les matières premières, les articles de conditionnement, les préparations terminées » et d'autre part que « l'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent ». Ce chapitre définit les exigences fondamentales relatives aux contrôles.

Il faut donc :

- Des installations adaptées ;
- Du personnel qualifié et régulièrement formé aux activités de contrôle ;
- Des procédures écrites disponibles pour l'échantillonnage, l'analyse des matières premières et des préparations terminées et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement ;
- Des échantillons prélevés selon des méthodes approuvées ;
- Du matériel qualifié et des méthodes d'analyse validées ;
- Des relevés établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement ;
- Une évaluation de la préparation terminée qui comporte un examen, une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures écrites établies ;
- Tout lot de préparation ne peut être libéré pour la dispensation que par un pharmacien et après que celui-ci se soit assuré qu'il répond aux spécifications requises ;
- Des échantillons de référence des matières premières et des préparations terminées sont conservés, sauf exceptions justifiées, en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire.

Le chapitre 7 sur les préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement n'est pas beaucoup plus précis concernant les contrôles à réaliser priorisant la notion de protection du personnel : « les mêmes précautions que celles définies pour la réalisation de la préparation conduisent à l'établissement de procédures particulières concernant la protection du personnel, l'échantillonnage et les contrôles de matières premières, et des préparations terminées »



La réglementation actuelle impose donc la réalisation d'un contrôle mais sans définir le type de contrôle à mettre en place et sans imposer le dosage analytique.

Un reflet des pratiques de contrôle des préparations de chimiothérapie en France a été réalisé en 2011 (38). Sur 30 hôpitaux interrogés, 29 pratiquent au moins une méthode de contrôle. Certains établissements couplent plusieurs méthodes de contrôle, on retrouve au final une majorité de contrôles in process : 26 contrôles visuels, 4 contrôles gravimétriques, 2 contrôles par vidéo. Parmi les 12 contrôles physicochimiques post process, on a 8 spectrophotométries UV/IR Multispec<sup>®</sup> et 4 chromatographies liquides haute performance (CLHP).

### **III.2. Les différentes méthodes**

Les contrôles peuvent être séparés entre contrôle en cours de fabrication ou « in process » et les contrôle après fabrication ou « post process ».

La distinction se fait également entre un rendu de résultat avant libération de la préparation et administration au patient ou après. On parle alors de contrôle pré-libératoire ou post-libératoire.

#### **III.2.1. Double contrôle visuel**

##### ***Principe***

Le double contrôle visuel fait partie des méthodes de contrôle en cours de fabrication conseillées par les recommandations de l'ASHP.

Comme précisé précédemment, lorsque les effectifs le permettent, l'activité de contrôle doit être indépendante de l'activité de préparation. Un des moyens relativement simple pour y parvenir est le double contrôle visuel. Une deuxième personne s'assure de la concordance des étapes de préparation avec le mode opératoire. Elle vérifie la nature et le volume du principe actif, du solvant de reconstitution, du solvant de dilution, le conditionnement et l'étiquetage. Le contrôle du produit fini est effectué par le pharmacien avant libération. Il vérifie l'étiquette, la nature et le volume du solvant, les fuites éventuelles, la présence de particule, de bulles dans les seringues, l'intégrité des dispositifs médicaux associés et du contenant. Cette étape est valable quelle que soit la méthode de contrôle choisie. La traçabilité de ces étapes est

importante. Toute personne ayant vérifié ces étapes doit le signaler en signant la fiche de fabrication.

### *Caractéristiques du double contrôle visuel*

**Organisation** : facile à mettre en œuvre. Validation en temps réel, avant libération.

**Effectif** : effectif suffisant nécessaire puisqu'une personne est dédiée à cette tâche. Coût réduit en matériel mais coût et besoin en personnel important.

**Qualitatif** : validation par reconnaissance visuelle de tous les flacons de principe actif et du solvant.

**Quantitatif** : validation par reconnaissance visuel des volumes.

**Logiciel de préparation** : non.

**Traçabilité et archivage** : traçabilité réalisée par signature des différents intervenants mais en cas de doute impossibilité d'avoir une preuve formelle de ce qui a été fait.

**Echantillon** : non.

**Contamination chimique** : non.

**Temps** : rapide.

Le contrôle humain comporte donc des avantages en termes de simplicité de mise en place mais également des inconvénients. En effet, le risque d'erreur est maintenu avec une baisse de la vigilance possible de la part de la personne responsable du double contrôle visuel (39–42).

### III.2.2. Contrôle pondéral

#### *Principe*

Le principe consiste à peser la poche préparée avant et après injection du cytotoxique ou le flacon de la spécialité pharmaceutique avant et après prélèvement du volume requis. En connaissant la densité du produit et la différence de pesée, on peut ainsi vérifier la dose injectée. Le principe du contrôle pondéral dans sa version la plus simple ne nécessite qu'une balance de précision qui peut être interfacée avec un système informatique permettant ainsi une comparaison entre la pesée effectuée et la pesée attendue d'après la fiche de fabrication.

La balance peut être positionnée à l'intérieur de l'isolateur ou du poste de sécurité microbiologique (PSM), le contrôle se fera alors *in process* ou elle peut être positionnée à l'extérieur. Dans ce cas la vérification sera faite en fin de préparation. Lecordier en 2011 a comparé les deux techniques (43). La présence de la balance à l'extérieur de l'isolateur est tentante pour des raisons d'ergonomie, de résistance à la stérilisation ou encore de contamination microbiologique mais il faut prendre en compte dans la différence de poids les ajouts tels que perfuseur, prolongateur et robinet. La pesée préalable de ces éléments est nécessaire. La stratégie de la balance à l'extérieur présente beaucoup plus d'incertitudes dans la mesure. Les résultats sont donc plus en faveur de la balance à l'intérieur de l'isolateur qui permet en cas d'erreur d'effectuer la modification pour y remédier directement.

### ***Exemple***

CATO<sup>®</sup> pour Computer Aided Therapy For Oncology est un logiciel autrichien qui permet d'assister pharmaciens et préparateurs dans la préparation des chimiothérapies (44). C'est une solution globale qui va de la prescription médicale jusqu'à la libération de la préparation. Il est associé à une balance électronique, un clavier et un écran plat présents sous le PSM ou dans l'isolateur et d'un ordinateur à l'extérieur.

Il comprend un mode gravimétrique. Une identification des produits par code-barres permet le contrôle de la nature du produit utilisé puis la préparation des chimiothérapies se fait avec contrôle par pesée des cytostatiques grâce à une balance électronique. L'enregistrement préalable des densités permet de connaître la dose reconstituée, prélevée puis injectée.

Concrètement, les instructions de préparation apparaissent sur l'écran et le préparateur n'a qu'à suivre les différentes étapes au fur et à mesure de la préparation. La pesée s'effectue à tous les niveaux de la préparation c'est-à-dire lors de la reconstitution du flacon, du prélèvement dans le flacon et de l'injection finale dans la poche de solvant. Toutes les variantes possibles sont prises en charge par le logiciel (substance solide, prête à l'emploi, seringue, poche de perfusion, diffuseur portable). En cas d'erreur du préparateur sur le volume prélevé, celle-ci est automatiquement notifiée sur l'écran avec la solution pour y remédier ce qui lui permet d'effectuer la modification directement. Une fois la préparation finie et toutes les étapes validées, une étiquette s'imprime avec toutes les informations voulues inscrites.

Seul le module de préparation gravimétrique permet le contrôle, la traçabilité et une assistance pour la préparation. Le mode volumétrique c'est-à-dire sans balance est également utilisable. Il permet juste de générer des instructions pour la préparation. La fiche de fabrication est dématérialisée.

***Caractéristiques du contrôle pondéral par Cato® :***

**Organisation :** validation en cours de processus, avant libération. Réorganisation de la surface de travail nécessaire avec positionnement de la balance.

**Effectif :** pas d'effectif supplémentaire.

**Qualitatif :** identification des produits par code-barres. Réétiquetage des flacons qui peut être nécessaire.

**Quantitatif :** validation des doses. Nécessite de connaître la densité du produit. Quantification possible dans les poches de perfusion, les seringues et les diffuseurs.

**Logiciel de préparation :** logiciel complet avec module de prescription, de validation, de préparation et d'administration. Fiche de fabrication dématérialisée. Gestion des reliquats possible. Possibilités d'intégrer le logiciel Cato® au logiciel de l'établissement mais qui implique d'interfacer les deux logiciels.

**Traçabilité et archivage :** oui.

**Echantillon :** non.

**Contamination chimique :** pas de risque supplémentaire pour le personnel et l'environnement. Risque de contamination croisée au niveau de la balance.

**Temps :** temps supplémentaire lors de chaque pesée.

Il est également à noter que cette technique est moins précise pour les poids inférieurs à 1,2 grammes et que la précision diminue au fur et à mesure que l'on se rapproche de la limite de 0,2 gramme (31).

### III.2.3. Vidéo-surveillance

#### *Principe*

Des caméras sont installées au niveau de l'isolateur ou du PSM et permettent une visualisation du plan de travail et la prise de photographie ou de film. En fonction des caractéristiques techniques des caméras la validation peut se faire en même temps que la manipulation ou *a posteriori*.

#### III.2.3.1. Numérisation (captation et diffusion d'une image fixe, photographie)

Plusieurs hôpitaux utilisent le principe de la photographie comme système de contrôle.

Depuis 2007, au CHU Sainte-Justine à Montréal au Canada, les pharmaciens ont développé un système de contrôle de la production de médicaments stériles par numérisation du processus (45,46). La prise de photographie permet une validation *a posteriori*. L'appareil a été positionné à l'extérieur de la hotte à flux d'air laminaire grâce à un bras articulé. Le préparateur déclenche à chaque étape critique la prise d'une photographie grâce à une pédale et vérifie sa qualité sur un écran situé à côté de lui. Le pharmacien dans son bureau a un programme sur lequel les images apparaissent par ordre chronologique. Il les lie à la prescription et valide la préparation en vérifiant l'étiquette, les produits et les quantités.

Cette technique a deux objectifs principaux. Premièrement, réduire les interruptions et les distractions des préparateurs et des pharmaciens ce qui est connu pour être des causes majeurs d'erreurs médicamenteuses. Ensuite, tracer toutes les étapes du processus permettant ainsi une vérification *a posteriori* de la conformité des principes actifs, du matériel et des quantités tout en archivant ces données.

L'hôpital universitaire du Kansas au Etats-Unis a également choisi la solution de la prise de photographie pour sécuriser leur processus de préparation des anticancéreux (47).

Initialement, à la fin d'une préparation, les préparateurs transféraient la préparation ainsi que les flacons et seringues utilisés dans une zone accessible au pharmacien. Pour chaque

seringue, le piston était positionné sur le volume prélevé et injecté. Le pharmacien pouvait ainsi vérifier le produit et le volume mais ce système n'était que peu sécurisant et surtout vecteur de contamination chimique en dehors de la zone de préparation.

Suite à la mise en place de ce système de surveillance, les préparateurs photographient les flacons de principe actif (avec numéro de lot et date de péremption), le flacon de diluant, la seringue avec le diluant, la seringue avec le principe actif avant son transfert dans le contenant final. Le pharmacien peut donc libérer le produit final en utilisant les photographies.

Ce système présente l'avantage de permettre une traçabilité et un archivage informatique des images qui sont liées au dossier du patient. La caméra est positionnée dans la hotte à flux d'air laminaire. L'ensemble des tests particuliers effectués pour prouver que la zone de préparation était bien en classe ISO 5 et que le flux d'air n'était pas perturbé sont revenus dans les normes. Ce procédé majore le temps de préparation de 50 secondes ce qui est considéré comme satisfaisant. Les pharmaciens ont ainsi pu détecter 4 erreurs sur 363 doses préparées sur un mois (1,1%). Trois de ces erreurs étaient liées à des volumes incorrects.

Cette même solution est utilisée dans l'hôpital pour enfant de Boston au Etats-Unis couplée à un système de vérification des produits par code-barres (48). Parmi les 2883 erreurs détectées sur 425 683 préparations, 447 (15,5%) erreurs concernaient des erreurs qui n'auraient pas été détectées avec le système antérieur et qui ne sont pas non plus introduites par le nouveau système de vérification. Le système antérieur était uniquement basé sur une vérification finale de la préparation avant libération.

### III.2.3.2. Télésurveillance (captation et diffusion d'un signal vidéo en continu, film)

Le Centre Hospitalier Universitaire de Québec au Canada est équipé de caméras depuis 2006 (46). Les caméras sont positionnées à l'extérieur des hottes à flux d'air laminaire pour ne pas nuire au flux d'air et peuvent être actionnées à distance. Les limites du réseau informatique de l'époque n'ont pas permis d'archiver le flux vidéo rendant la validation *a posteriori* impossible. Le pharmacien peut visualiser plusieurs vidéos en même temps sur son ordinateur

et la résolution est suffisante pour lui permettre de voir les numéros de lots, les dates de péremption sur les flacons ainsi que les bulles d'air à l'intérieur d'une seringue de 1 mL.

L'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal au Canada est également équipé de caméras depuis 2007 (46). Le pharmacien peut afficher sur son écran plusieurs prises de vue simultanées mais ne peut pas distinguer le numéro de lot ou la date de péremption.

L'hôpital Robert Debré à Paris a également équipé ses isolateurs de caméras permettant au pharmacien de visualiser en direct les étapes critiques de préparation (49). Cette installation a surtout servi pour réorganiser l'activité. Le pharmacien valide la préparation depuis son bureau pendant les périodes de faible activité ou pendant les périodes de garde. Les caméras sont également utilisées pour l'évaluation des manipulateurs.

### III.2.3.3. Capture vidéo

En 2009, une première évaluation de la faisabilité d'un contrôle libératoire des préparations de cytotoxiques par capture vidéo a été testée au Centre Hospitalier de La Rochelle (50). Le préparateur présente à la caméra les différentes étapes du processus de préparation et la vidéo est ensuite envoyée sur le poste du pharmacien pour qu'il puisse visualiser la séquence et libérer la préparation. Le temps moyen pour visualiser l'ensemble des étapes critiques par le pharmacien était de deux minutes. Cette solution pose donc la question de la libération en temps réel et de l'intégration dans une activité de routine surtout en cas de charge de travail importante.

En 2010, cette même équipe lance un partenariat entre le Centre Hospitalier de La Rochelle et l'université dans le but d'automatiser la reconnaissance des étapes critiques du processus de fabrication (51). Ils couplent ainsi un logiciel de reconnaissance avec la capture vidéo. Le traitement des images permet ainsi d'intégrer cette solution de contrôle au cours du processus de fabrication sans être chronophage.

En 2012, le premier prototype du projet Drugcam<sup>®</sup> est mis au point et installé au Centre Hospitalier de La Rochelle (52). Il permet l'identification des flacons d'anticancéreux et un contrôle vidéo à la fois en temps réel et *a posteriori*. Des processus de préparation ont été réalisés avec l'Erbitux<sup>®</sup>, le Cisplatine et la Navelbine<sup>®</sup>. La spécificité est excellente mais la sensibilité est encore insuffisante avec un nombre non négligeable de faux négatifs. Le temps

de détection et d'analyse est de 0,5 seconde ce qui est considéré comme négligeable et n'ayant aucun impact sur le temps de préparation.

Aujourd'hui, suite à des évolutions techniques dans le logiciel, la reconnaissance des volumes est possible et la sensibilité a été améliorée (53,54).

### ***Principe***

Trois caméras sont installées à l'extérieur de l'isolateur où sont manipulés les cytotoxiques. Une caméra filme un plan large permettant ensuite de visualiser l'ensemble de la préparation et les deux autres filment un plan serré servant à la reconnaissance des étapes critiques.

Le module Drugcam<sup>®</sup> Assist permet de générer un scénario de préparation. Le manipulateur présente l'étiquette patient à la caméra ce qui déclenche le protocole de préparation. Les instructions s'affichent sur un écran situé à côté de lui. A chaque étape, le préparateur présente à la caméra les flacons qu'il utilise ainsi que les seringues et donc le volume prélevé. En cas d'erreur de produit ou de volume, celle-ci est signalée sur l'écran et bloque le processus. A la fin de la préparation, le manipulateur présente à nouveau l'étiquette patient ce qui stoppe l'enregistrement.

Le module Drugcam<sup>®</sup> Control permet d'archiver les films qui peuvent être visualisés par le pharmacien *a posteriori*.

### ***Caractéristiques du dispositif Drugcam<sup>®</sup>***

**Organisation :** validation en cours de processus, avant libération. Positionnement des caméras.

**Effectif :** pas d'effectif supplémentaire.

**Qualitatif :** identification de tous les produits sans utilisation des codes-barres ou réétiquetage grâce à une banque de données de photos des flacons et grâce au data matrix.

**Quantitatif :** reconnaissance des volumes.

**Logiciel de préparation :** interfaçage nécessaire entre le logiciel de Drugcam<sup>®</sup> et le logiciel de prescription utilisé. Fiche de fabrication dématérialisée. Gestion des reliquats possible.

**Traçabilité et archivage :** oui.



**Echantillon :** non.

**Contamination chimique :** pas de risque supplémentaire pour le personnel ou l'environnement. Risque de contamination croisée sur le support de visualisation.

**Temps :** temps supplémentaire pour la reconnaissance.

### III.2.4. Contrôle analytique

Le contrôle analytique permet un contrôle physico-chimique des médicaments anticancéreux. Il vérifie l'identité et la teneur en principe actif.

Le contrôle analytique des cytotoxiques doit prendre en compte les caractéristiques propres à ce type de préparation. La problématique vient du fait que contrairement à l'industrie ou à la biologie, on se retrouve face à de nombreuses molécules (40 à 100 spécialités différentes), avec des concentrations qui peuvent être très variables (principe actif pratiquement pur ou extrêmement dilué) et avec des solvants différents (glucose ou chlorure de sodium). On retrouve également une grande variété de caractéristiques physico-chimiques (caractère acide, basique, polarité, propriété d'absorbance ou non). En revanche, contrairement aux médicaments dosés dans les milieux biologiques, il n'y a pas de composés interférents en plus du solvant.

La mise au point de contrôle analytique nécessite donc des instruments spécifiques et dédiés à cette activité.

#### III.2.4.1. Chromatographie

La chromatographie est une technique de séparation des constituants présents dans des mélanges variés basée sur un processus de migration différentielle. Chaque séparation est enregistrée. On obtient ainsi un chromatogramme qui correspond aux variations de composition de l'échantillon. Elle a un but d'identification et de quantification (55–57).

Cette technique séparative permet de discriminer des molécules de la même famille thérapeutique.

### III.2.4.1.1. Chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP)

#### *Principe*

La chromatographie sur couche mince (CCM) ou chromatographie planaire est constituée d'un support plan sur lequel est déposé la phase stationnaire ainsi que l'échantillon. La phase mobile se déplace par capillarité. L'appareillage actuel permet de maîtriser le dépôt de l'échantillon, la migration sur la plaque et la mesure de la concentration.

- Dépôt de l'échantillon : par capillarité ou vaporisation au niveau du bord inférieur de la plaque. Le dépôt peut être automatisé.
- Développement de la plaque : cuve munie d'un couvercle au fond de laquelle se trouve la phase mobile. L'échantillon se trouve au-dessus de la zone d'immersion. La phase mobile migre par élution ascendante à travers la phase stationnaire.
- Révélation : les analytes sont localisés visuellement ou grâce à un densitomètre à lecture optique.

Identification : chaque composé est défini par son facteur de rétention ou facteur de retardement  $R_f$  (retardation factor) qui correspond à la migration du soluté par rapport au solvant.

Quantification : la plaque est positionnée sous l'optique d'un densitomètre qui mesure la photodensité des taches et donc la différence d'intensité lumineuse entre l'adsorbant et la tache. Les densitomètres explorent les taches par réflexion ou par absorption d'un faisceau lumineux. On obtient ainsi l'enregistrement d'une série de pics dont l'aire correspond à la quantité de substance séparée.

#### *Exemple*

La pharmacie de l'Institut Gustave Roussy à Paris (58–62) a acquis en 1998 une méthode de chromatographie planaire haute performance qui leur permet depuis 2001 une analyse qualitative et quantitative de 24 spécialités d'anticancéreux. Les échantillons prélevés (500  $\mu\text{L}$ ) sont transférés au laboratoire de contrôle. En fonction du planning et de la charge de travail du laboratoire de contrôle, entre 12 et 48 heures sont nécessaires à partir de

l'échantillonnage pour avoir un rendu de résultats sachant qu'un résultat urgent peut être obtenu en 90 à 120 minutes.

Les échantillons sont déposés automatiquement sur une plaque chromatographique. Le système comporte une chambre destinée à l'optimisation des phases mobiles, une cuve de migration horizontale qui permet un temps de migration moyen inférieur à 10 minutes et un système de détection par densitométrie. Une détection par fluorescence peut aussi être utilisée pour les dérivées de la camptothécine par exemple. Cette technique permet d'analyser 250 échantillons par jour, il faut néanmoins regrouper les analyses par molécules.

Cette méthode d'analyse était initialement adaptée à un contrôle post libératoire. Elle était intégrée dans le cadre d'un programme d'assurance qualité de l'unité de production avec un dosage simultané des échantillons sélectionnés pour une molécule donnée mais elle ne permettait pas d'éviter l'administration de préparations non conformes. Actuellement, son utilisation repose plus sur la production de chimiothérapie par campagne de production ou par prescription anticipée ce qui laisse le temps d'effectuer l'analyse.

La maîtrise de la chromatographie planaire et de la CLHP leur permet en 2012 de valider 39 molécules (30 par CCMHP et 9 par CLHP) (63).

### *Caractéristiques de la chromatographie planaire haute performance*

**Organisation :** validation sur produit fini.

**Effectif :** laboratoire de contrôle nécessaire.

**Qualitatif :** identification des molécules, non exhaustif.

**Quantitatif :** dosage de la molécule.

**Logiciel de préparation :** non.

**Traçabilité et archivage :** oui.

**Echantillon :** oui, 500 µL.

**Contamination chimique :** risque pour le personnel et l'environnement. Le capillaire de dépôt de l'échantillon est rincé entre deux applications pour éviter la contamination croisée.

**Temps :** entre 12 et 48 heures, en urgence le résultat est obtenu en 90 à 120 minutes.

### III.2.4.1.2. Chromatographie liquide haute performance (CLHP)

#### *Principe*

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) ou HPLC en anglais, dérive de la chromatographie liquide sur colonne dont les performances ont été améliorées entre autre par la mise au point de nouvelles phases stationnaires. Ces phases stationnaires formées de microparticules imposent l'utilisation de fortes pressions pour permettre l'écoulement de la phase mobile. Une chaîne CLHP comporte :

- Une pompe pour forcer le passage de la phase mobile à travers la phase stationnaire.
- Une chambre de mélange pour mélanger différents solvants de polarités différentes afin de réaliser des gradients de phase mobile.
- Des injecteurs qui permettent l'injection rapide et précise d'un volume d'échantillon.
- Une colonne remplie avec la phase stationnaire constituée de microparticules sphériques ou d'un solide poreux.
- Des phases mobiles. En changeant la composition de la phase mobile, on agit sur sa polarité et donc sur les facteurs de rétention des composés.
- Un détecteur. Il existe différents type de détecteurs : les détecteurs spectrophotométriques, spectrofluorimétrique, réfractométrique...

L'échantillon à séparer est injecté à l'entrée de la colonne dans laquelle il est entraîné grâce à la phase mobile. Les solutés de l'échantillon sont retenus différemment par la phase stationnaire en fonction de leurs caractéristiques. Ils se déplacent donc plus ou moins vite et seront élués les uns après les autres. Le détecteur placé en sortie de colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé, le chromatogramme qui enregistre un pic à chaque passage de soluté. L'analyse qualitative se fait grâce au temps de rétention qui est caractéristique d'un soluté et l'analyse quantitative utilise l'aire des pics. Une étape d'étalonnage préalable est nécessaire.

#### *Exemple*

En 2002, la pharmacie de l'hôpital Trousseau à Tours a intégré dans son système d'assurance qualité une méthode de dosage du 5-fluorouracile (qui représente 60% de leurs préparations) par CLHP (17). Cette technique a cependant nécessité une longue phase d'apprentissage. Une

analyse après 4 mois a permis d'optimiser les techniques de prélèvement et de diminuer de 15% à 4% la proportion de préparations ayant une erreur de concentration supérieure à 10 %. Cette technique pose également la question du volume exacte des poches de solvant qui influence la concentration théorique. A chaque changement de fournisseur, une détermination des volumes du conditionnement est nécessaire. Le délai moyen d'obtention du résultat du dosage est de 4 heures. Le résultat est donc disponible pendant ou après la fin de la perfusion. En cas de non-conformité d'une préparation, le prescripteur est alors prévenu et prévoit une surveillance du patient. Cette technique n'a pas été plus développée dans cet hôpital.

### III.2.4.2. Injection en flux continu ou FIA (Flow injection analysis)

#### *Principe*

Dans l'analyse par injection en flux continu, un petit volume (de l'ordre du microlitre) d'une solution échantillon est injecté dans un fluide en mouvement et transporté vers un détecteur qui enregistre les variations d'un paramètre physico-chimique de l'échantillon (64). Contrairement à la chromatographie, il n'y a pas de séparation des constituants à analyser.

#### *Exemple : HPLC-FIA couplé à une détection UV*

En 2005, les pharmaciens de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris ont développé un automate d'analyse en ligne (65). Le préparateur prélève un échantillon de la préparation d'anticancéreux (100 µL conditionné en seringue de 0,5 mL) qu'il transmet au laboratoire de contrôle situé à proximité de l'unité de reconstitution. Le contenu de la seringue est introduit dans un flacon et posé sur le carroussel de l'automate. C'est la seule opération manuelle puisque les étapes de dilution, de préparation de la phase mobile et d'injection sont automatisées. L'automate possède plusieurs voies laissant le choix entre 5 types de phases stationnaires (HPLC). La 6<sup>ème</sup> voie est réservée à la purge des solvants et aux analyses utilisant l'injection en flux continu (FIA). Chacun des 5 systèmes séparatifs (colonne, phase mobile, longueur d'onde de détection) est dédiée à un type d'analyse bien précis comme par exemple le dosage des anthracyclines et tout ce qui ne peut pas être dosé par l'un de ces 5 systèmes est analysé sur la 6<sup>ème</sup> voie. La détection du signal se fait par absorbance dans l'UV-Visible à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes. Les différentes méthodes ont été validées

selon les recommandations ICH (66). Chaque analyse n'excède pas 8 minutes entre le moment du prélèvement et la validation pharmaceutique de l'analyse. Cette technique est donc compatible avec une validation avant libération et la prise en charge de patients en hôpital de jour. Elle permet de contrôler 24 molécules sur les 40 couramment utilisées.

En 2009, le CHU de Bordeaux a intégré dans son fonctionnement une méthode de contrôle par HPLC et détection par barrette de diodes (19). De la même façon que précédemment une des voies est utilisée pour la FIA. L'échantillon prélevé est de 100 µL. Leurs préparations étant supérieures à 20 mL, ce volume est négligeable (inférieur à 0,5%). Un logiciel permet le traitement du signal et l'analyse des chromatogrammes et des spectres UV. L'identification du principe actif se fait selon le temps de rétention dans le système chromatographique choisi et le profil d'absorbance. Le logiciel identifie dans la bibliothèque le principe actif qui a le spectre le plus proche des spectres enregistrés et calcule le facteur de correspondance. L'identité est confirmée si le facteur de correspondance est supérieur à 995. La CLHP est complémentaire de la FIA-UV car elle pallie à son manque de spécificité en séparant des molécules dont le spectre UV n'est pas discriminant. Elles peuvent ainsi être identifiées grâce au temps de rétention. La vérification de la teneur se fait par un étalonnage. Les étalonnages sont réalisés à partir des spécialités pharmaceutiques pour intégrer la matrice et les excipients. La concentration mesurée doit être comprise entre 85 et 115% de la concentration cible.

La méthode a été validée pour 21 principes actifs (80% de leur production). Le choix a été fait en fonction de la fréquence d'utilisation et de la difficulté de préparation. Onze principes actifs sont analysés par FIA ce qui permet de diminuer le temps d'analyse. Celui-ci est en moyenne de 3 minutes. Le double contrôle visuel est maintenu pour les préparations qu'il est impossible d'analyser (daunorubicine, doxorubicine, vinca-alcaloïde, diffuseur portable ou encore les anticorps monoclonaux). Au final, un retour après 130 jours d'utilisation montre qu'il n'y a pas eu d'erreurs sur le principe actif utilisé mais que les erreurs quantitatives atteignent 7,7% de non-conformité sachant que la tolérance était large (15% et 20% pour les préparations d'etoposide et de paclitaxel). Aucune corrélation n'a cependant été retrouvée avec un agent cytotoxique, une méthode de préparation ou l'activité journalière. Le temps d'analyse réduit permet la mise en place d'un contrôle pré-libératoire.

### *Caractéristiques de l'HPLC-FIA*

**Organisation :** validation sur produit fini, avant libération. Etape de qualification et phase d'apprentissage longue.

**Effectif :** laboratoire de contrôle nécessaire ou dans la zone de production mais effectif dédié nécessaire.

**Qualitatif :** identification des molécules, non exhaustif.

**Quantitatif :** dosage. Problème de la détermination de la concentration théorique basé sur le volume exacte de solvant dans la poche.

**Logiciel de préparation :** non.

**Traçabilité et archivage :** oui.

**Echantillon :** oui, 100 µL (négligeable par rapport au volume final).

**Contamination chimique :** risque pour le personnel et l'environnement.

**Temps :** temps d'analyse de 3 minutes et 8 minutes de l'échantillonnage à la validation.

### III.2.4.3. Spectrométrie

La spectrométrie est l'étude des variations de grandeurs spectrales qui résultent de l'interaction d'une molécule avec un rayonnement.

Les spectrophotomètres sont aussi utilisés comme nous l'avons vu précédemment comme détecteur pour les méthodes chromatographiques. Le couplage à une technique séparative permet de s'affranchir de certains problèmes d'indentification (55,56).

#### III.2.4.3.1. Spectrométrie d'absorption moléculaire ultra-violet-visible

##### *Principe*

Le domaine spectral de l'Ultra-Violet (UV) Visible est constitué de 3 plages de longueurs d'onde : le proche UV (185-400 nm), le visible (400-700 nm) et le très proche infrarouge (700-1100 nm). Les molécules absorbent les photons de la source lumineuse, l'énergie est

alors captée par les électrons superficiels ce qui entraîne une modification des états énergétiques. Le faisceau d'intensité  $I_0$  qui traverse la solution est retransmis avec une intensité inférieure  $I$ .

#### Aspect qualitatif :

Les modifications correspondent à des transitions électroniques des électrons de liaison permettant ainsi la caractérisation de la molécule. Un certain nombre de groupement fonctionnel sont capables de modifier l'absorption. Le spectre UV-visible d'une molécule en solution se définit donc comme la variation d'absorbance en fonction de la longueur d'onde de la lumière incidente. Un spectre est enregistré à partir d'une solution de concentration donnée, positionnée dans une cuve de dimensions définies.

Une molécule est caractérisée par la description de son spectre. Attention cependant certains spectres peuvent être quasiment identiques puisque l'absorption est caractérisée par les groupements fonctionnels et non pas par la molécule dans son ensemble. Certaines familles chimiques de molécule seront difficiles à différencier.

#### Aspect quantitatif :

L'analyse quantitative est basée sur la loi de Beer-Lambert. L'absorbance est proportionnelle à la concentration en soluté absorbant pour une largeur  $l$  et un coefficient d'extinction molaire  $\epsilon$  constant.

Un spectrophotomètre est classiquement constitué des éléments suivants :

- Une source de rayonnement ;
- Un système de sélection de la longueur d'onde (monochromateur) ;
- Un compartiment pour l'échantillon ;
- Un récepteur qui reçoit le flux énergétique et le transforme en courant électrique mesurable ;
- Un appareil de mesure.

La spectrométrie UV-Visible bien qu'ayant des limites sur l'identification structurale par rapport à d'autres techniques spectroscopiques est une des techniques de base pour l'analyse quantitative.



### ***Exemple***

L'équipe de Basuyau à Rouen en 2000 a mis en place le dosage spectrophotométrique du 5-fluorouracile ce qui a permis de vérifier la conformité entre la dose préparée et la dose prescrite (67). Le dosage est effectué en moins d'1 minute par du personnel entraîné donc cette technique peut être envisagée pour un contrôle pré libératoire. La manipulation des spectrophotomètres est relativement simple donc cette technique est utilisable par du personnel pharmaceutique. Cependant, le risque d'exposition et de contamination chimique est important pour le personnel. Au final, la méthode n'a pas été développée pour d'autres principes actifs. Une amélioration de cette technique a été faite en élargissant le spectre à l'infra-rouge.

### III.2.4.3.2. Spectrométrie UV-visible-Infrarouge

#### ***Principe***

Le domaine spectral de l'infrarouge (IR) va de 700 nm à 50  $\mu\text{m}$  divisé en proche IR de 0,7 à 2,5  $\mu\text{m}$  et moyen IR de 2,5 à 50  $\mu\text{m}$ . La spectrométrie infrarouge est principalement utilisée pour l'analyse qualitative des molécules mais la loi de Beer-Lambert peut être utilisée pour les analyses quantitatives. L'absorption de la lumière par la matière entraîne une interaction entre les radiations de la source lumineuse et les liaisons chimiques. Chaque atome à l'extrémité d'une liaison est animé d'un mouvement de vibration. Lorsqu'une molécule absorbe de l'énergie sous forme de rayonnement IR, l'amplitude des vibrations est modifiée.

Un spectrophotomètre permet de représenter le spectre infrarouge de l'absorption de l'échantillon en fonction de la longueur d'onde des radiations émises par la source. Les spectromètres principalement utilisés sont les spectromètres à transformée de Fourier (TF) qui analyse toute la bande spectrale simultanément.

#### ***Exemple : IRTF-UV***

Le Multispec<sup>®</sup> (Microdom) associe un spectrophotomètre UV-visible à barrette de diodes et un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier. En général, le spectre IR est utilisé pour l'identification et le spectre UV pour la quantification. Le logiciel Multispec<sup>®</sup> compare le spectre acquis avec l'ensemble des spectres disponibles dans la bibliothèque. Lorsqu'un

spectre est mis en mémoire, il lui est associé le nom du médicament ainsi que le solvant. Il rend comme résultat le composé dont le spectre disponible dans la bibliothèque a le coefficient de corrélation le plus élevé par rapport au spectre de l'échantillon. A chaque spectre disponible dans la bibliothèque est rattaché un étalonnage quantitatif.

L'association du spectre UV et IR permet la détection et la quantification d'un nombre important de principe actif (53 molécules sont dosées en routine au CHRU de Tours) pour un temps d'analyse de 90 secondes par échantillon (68,69).

En revanche, le volume de prélèvement est de 1,2 mL ce qui est non négligeable notamment pour les seringues de moins de 5 mL et ne permet pas toujours de réaliser un deuxième prélèvement en cas de non-conformité. De plus, les infuseurs ne peuvent pas être prélevés.

Un manque de spécificité existe entre les anticorps monoclonaux et entre les anthracyclines. Cependant, l'équipe de Bazin au CHU Henri-Mondor a réussi à établir sa propre bibliothèque spectrale pour les anticorps monoclonaux rendant leur identification et leur dosage fiable (70).

Il est également à noter que les solvants comme le glucose ou l'eau peuvent créer des interférences en créant une bande vibrationnelle sur le spectre de la molécule que l'on cherche à caractériser.

Le Multispec<sup>®</sup> n'est plus commercialisé. Il est actuellement remplacé par le QC Prep+<sup>®</sup>, un système de spectrométrie d'absorption UV et de spectrométrie d'émission Raman.

#### III.2.4.3.3. Spectrométrie Raman

##### *Principe*

La technique Raman, de même que l'IR, est basée sur la vibration des liaisons entre atomes d'une molécule qui correspond à des transitions permises entre les différents niveaux d'énergie vibrationnelle. La nature des processus d'interaction est différente et certaines vibrations ne seront actives qu'en infrarouge et d'autre qu'en Raman. Le rayonnement émis par des molécules bombardées contient des photons de mêmes fréquences que ceux du rayonnement incident, mais aussi des photons de fréquences différentes. Cet effet (très faible) est appelé effet Raman. Ces différences d'intensité dans la lumière diffusée définissent le spectre Raman qui est caractéristique d'une molécule et ceci de façon indépendante de la source excitatrice. L'eau diffuse peu dans le spectre Raman ce qui est un avantage pour la préparation des

médicaments cytotoxiques souvent solubilisés dans une matrice aqueuse isotonique (chlorure de sodium 0,9% ou glucose 5%). L'intensité de la lumière diffusée est directement proportionnelle à la concentration de l'espèce cependant l'analyse quantitative est plus délicate qu'en infrarouge car on ne mesure pas une intensité relative mais une intensité absolue.

### ***Exemple : Spectrométrie Raman***

Le QC Prep+<sup>®</sup> de chez Conseil Équipement Contrôle Analyse couple un spectromètre d'absorption UV-visible et un spectromètre Raman équipé d'un laser. Actuellement, une 20<sup>ème</sup> d'établissements en sont équipés. Il permet un contrôle qualitatif et quantitatif des préparations pour un temps d'analyse de 90 secondes et un prélèvement d'1 mL.

L'hôpital Armand Trousseau utilise le QC Prep+<sup>®</sup> pour analyser 87% de sa production de chimiothérapie (20). Cet hôpital fabriquant des chimiothérapies pour le service d'onco-hémato pédiatrie est confronté à une majorité de préparation de faible volume ce qui pose problème pour l'échantillonnage. Ils ont donc mis au point une méthode de sur remplissage d'1 mL pour les seringues. Malgré cela il n'est pas possible en cas de non-conformité d'effectuer un second prélèvement.

### ***Perspective de la spectrométrie Raman***

Une des perspectives en développement est de faire une analyse sans prélèvement, directement à travers le contenant.

En 2009, l'hôpital Necker à Paris a commencé à développer la Spectroscopie Raman (SR) dans le but de réaliser une analyse directe, non destructrice et très rapide d'espèce chimique à travers le conditionnement primaire (71). Les premiers tests ont été effectués grâce à un spectromètre Raman RXN1 avec une source laser émettant à 785 nm. De l'ifosfamide de 1 à 20 mg/mL a été préparé dans des poches de polyoléfine avec du chlorure de sodium 0,9% et du glucose 5% comme solvant. Les résultats ont été comparés à une méthode CLHP-UV. La comparaison a été faite vis-à-vis du cyclophosphamide pour vérifier la spécificité de la signature spectrale. Au final, les gammes sont linéaires, la fidélité et l'exactitude sont satisfaisantes. Les profils spectraux de l'ifosfamide et du cyclophosphamide sont caractéristiques. On retrouve également une bonne corrélation entre l'analyse par

Spectroscopie Raman et par CLHP. En 2010, une nouvelle avancée rend possible l'utilisation de cette méthode pour deux anthracyclines structurellement très proches, l'épirubicine et la doxorubicine et confirme l'intérêt porté à cette méthode (72). La technique est spécifique, les gammes linéaires, la fidélité et l'exactitude satisfaisante et il existe une forte corrélation avec la CLHP.

La même année à Nantes, des tests sont effectués pour développer la même technique (73). Sur 19 molécules testées, 9 ne répondent pas. On retrouve notamment les platines et les anticorps monoclonaux. Cette équipe retrouve un spectre identique pour l'épirubicine et la doxorubicine. D'un point de vue quantitatif, les premiers résultats sont encourageants avec une bonne linéarité du signal.

En 2013, toujours à l'hôpital Necker, le test effectué sur les diffuseurs portables avec une membrane en polyisoprène et remplis de 5-Fluorouracile est concluant (74).

Ces premiers résultats, prometteurs, répondent bien à la demande d'avoir une méthode rapide, non destructrice et sûre pour les opérateurs mais la technique n'est pas suffisamment développée pour être utilisable rapidement en routine et sur toutes les molécules.

#### ***Caractéristiques : QC Prep+®***

**Organisation :** validation sur produit fini, avant libération.

**Effectif :** laboratoire de contrôle ou formation du personnel de l'unité de préparation des cytotoxiques. L'encombrement du matériel n'est pas gênant.

**Qualitatif :** identification des molécules, non exhaustif. Bonne spécificité.

**Quantitatif :** dosage des molécules.

**Logiciel de préparation :** non.

**Traçabilité et archivage :** oui.

**Echantillon :** actuellement échantillon d'1 mL mais potentiellement pas d'échantillon.

**Contamination chimique :** oui, prélèvement d'échantillons donc risque pour le personnel et l'environnement. Rinçage du circuit hydraulique entre chaque échantillon pour éviter les contaminations croisées. Potentiellement pas de contamination chimique avec le développement des analyses à travers le contenant.

**Temps :** temps d'analyse court : 90 secondes.

### **III.3. Comparaison entre les différentes méthodes de contrôle**

#### III.3.1. Comparaison des différents modes de contrôle

Le contrôle en cours de fabrication permet de détecter et de rectifier une erreur pendant la préparation. Il ne doit cependant pas ralentir le processus de production ou gêner le manipulateur et risquer de l'induire en erreur. De plus, les différentes étapes de préparation sont contrôlées mais le produit fini ne l'est pas (75).

Le contrôle analytique est effectué sur le produit fini, il n'interfère pas avec le processus de préparation. Il se pose alors la question du prélèvement d'un échantillon et donc de l'intégrité de la préparation et du risque de contamination chimique de l'environnement et du personnel. Ce type de contrôle nécessite des moyens techniques et humains pour la mise en place puis pour l'utilisation en routine.

On peut ensuite faire la distinction entre le contrôle analytique *a posteriori* et le contrôle analytique libératoire.

Le contrôle analytique *a posteriori* est réalisé sur le produit fini. Le choix de ce type de contrôle dont le délai pourrait être un critère limitant est cohérent pour les établissements fonctionnant par campagne de production de doses standardisées et avec des prescriptions anticipées.

Le contrôle analytique libératoire doit être réalisé avant libération et donc administration au patient. Le but étant d'éviter que des préparations non conformes n'atteignent le patient, le contrôle doit se faire sur toutes les préparations. Il doit être rapide et fiable surtout dans les structures avec des hôpitaux de jour.

**Tableau II : Comparaison des différents modes de contrôle**

Type de contrôle	Avantages	Inconvénients
Contrôle en cours de fabrication	<ul style="list-style-type: none"><li>- Interception des non-conformités lors de la préparation</li><li>- Contrôle du processus de préparation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Risque de perturbation des manipulateurs</li><li>- Pas de contrôle du produit fini</li></ul>
Contrôle <i>a posteriori</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Contrôle sur produit fini</li><li>- Indicateur qualité du processus de préparation</li><li>- Utilisation possible de méthodes peu rapides</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nécessité de fonctionner par campagne de production</li></ul>
Contrôle pré libératoire	<ul style="list-style-type: none"><li>- Contrôle sur produit fini</li><li>- Détection des erreurs avant administration au patient</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nécessité d'avoir des méthodes analytiques très rapides</li></ul>

### III.3.2. Comparaison entre les méthodes de contrôle

#### **Gravimétrie et double contrôle visuel**

Carrez compare la préparation des chimiothérapies sécurisée par fiche de fabrication standard, double contrôle visuel et par gravimétrie (système Cato<sup>®</sup>) (31).

Cette étude montre que le double contrôle visuel a permis d'augmenter le nombre d'erreurs détectées par rapport à la fiche de fabrication standardisée mais que seule la gravimétrie permet de détecter toutes les erreurs.

L'autre aspect étudié concernait la précision. Au final, ni le double contrôle visuel ni l'assistance par logiciel gravimétrique n'ont permis d'améliorer la précision des doses. Les

facteurs qui jouent sur la précision des doses sont le matériel utilisé et la formation des manipulateurs.

### **Gravimétrie et spectrophotométrie**

Basuyau à Rouen en 2000 a voulu valider le contrôle par pesée du 5-fluorouracile en le comparant aux mesures spectrophotométriques (67). Il a également voulu s'assurer de la concordance des résultats par rapport aux doses prescrites sachant que celles-ci correspondent au volume validé arrondi à la demi-graduation immédiate. Les poches sont tarées puis pesées après injection du 5-fluorouracile. La poche est homogénéisée et l'échantillon de 1 mL est prélevé. Après analyse, la concordance entre les doses prescrites, la pesée et la spectrophotométrie est très bonne. Les deux méthodes semblent donc applicables en pratique courante alliant simplicité et rapidité.

### **Spectroscopie Raman, UV/visible-IRTF et CLHP**

Bourget, au groupe hospitalier Necker-Enfants Malade à Paris en 2012, analyse des solutions de doxorubicine et d'epirubicine dans des seringues en polypropylène par spectroscopie Raman puis par CLHP et par spectroscopie UV/visible-IRTF (72). A chaque fois, le chlorure de sodium et le glucose 5% sont utilisés comme solvant de dilution.

Limites de quantification et de détection : les limites sont les mêmes pour les deux molécules. Elles sont inférieures pour la CLHP par rapport aux deux autres méthodes.

Linéarité : les données de régression obtenues permettent de conclure à la linéarité pour les deux molécules et les 3 méthodes.

Fidélité et exactitude : les coefficients de variation de répétabilité et de reproductibilité des 3 méthodes (pour les deux molécules et pour les 2 solvants) sont inférieurs à 10%. Les pourcentages de déviation obtenus au cours de 3 jours consécutifs par rapport aux valeurs théoriques sont inférieurs à 10%. Les trois techniques conduisent donc à des résultats fidèles et exacts dans les deux solvants et dans la gamme de concentration testées.

Spécificité : La spécificité obtenue par CLHP est bonne. En milieu salé, le spectre IR permet de différencier les deux molécules alors que le milieu glucosé ne permet pas de les distinguer. Dans les deux cas, les spectres UV sont trop proches pour différencier les molécules. La

spécificité par Spectrométrie Raman est satisfaisante quel que soit le conditionnement (seringue polypropylène ou poche polyoléfine) et le solvant pour une concentration supérieure à 1mg/mL. En revanche la spécificité n'est pas bonne en cas de forte dilution du principe actif dans du glucose 5%.

La CLHP reste la méthode la plus puissante mais la spectroscopie Raman est prometteuse puisque permettant de distinguer le principe actif et le véhicule sans intrusion et rapidement.

En 2014, Bourget réalise une comparaison des 3 méthodes qui confirme ses résultats antérieurs (74). La spectroscopie Raman est supérieure aux autres techniques pour des résultats clés comme la protection du personnel et de l'environnement, le maintien de l'intégrité de la préparation permettant une analyse sur des contenants problématique avec les autres techniques (seringue de petit volume et diffuseur portable), l'absence d'utilisation de consommables pour l'analyse et un moindre coût.

### **III.4. Critères de choix**

Le choix d'une méthode de contrôle doit prendre en compte les différents points évoqués précédemment mais également l'intégration dans l'organisation de la préparation des chimiothérapies de l'établissement.

Notre unité de préparation fabrique dans un isolateur en moyenne 140 préparations par jour avec des maximums pouvant atteindre 200 préparations journalières. L'unité est située à proximité de l'hôpital de jour d'onco-hématologie dans le but d'avoir un délai de mise à disposition des préparations le plus court possible. Notre unité prépare également des chimiothérapies pour l'hôpital de jour et pour le service d'hospitalisation de pédiatrie. Nous préparons aussi les préparations d'anticancéreux pour le Centre Hospitalier de Voiron dans le cadre d'un contrat de sous-traitance. Le laboratoire de contrôle (LCQ) est localisé dans un autre bâtiment de l'établissement par rapport à la zone de production des chimiothérapies.

Les différents critères du choix d'une méthode vont être:

- Intégration dans l'organisation ;
- Rapidité ;
- Effectif personnel nécessaire ;
- Traçabilité ;



- Risque de contamination chimique de l'environnement et du personnel ;
- Intégrité de la préparation ;
- Contrôle qualitatif ;
- Contrôle quantitatif ;
- Simplicité de mise en place et d'utilisation ;
- Coût.

Dans le tableau suivant (tableau 2), les différentes méthodes actuellement disponibles en France ont été récapitulées pour l'ensemble des critères cités précédemment. Bien que l'automate Multispec<sup>®</sup> ne soit plus disponible sur le marché, la description de cette méthode a été maintenue. Le double contrôle visuel est notre méthode de contrôle actuelle. Elle est donc considérée comme la référence.

### **Intégration dans l'organisation**

En premier lieu, le choix a été fait d'utiliser une méthode capable de rendre un résultat avant libération. Ceci élimine donc le choix d'une méthode par chromatographie planaire haute performance puisque notre unité ne fonctionne pas par campagne de production et peu par prescription anticipée.

L'éloignement géographique du laboratoire de contrôle a été un frein pour la mise en place d'une méthode de contrôle analytique nécessitant l'envoi des échantillons au laboratoire de contrôle. Cette contrainte rend l'utilisation de la CLHP compliquée à intégrer dans notre activité. Les délais pour obtenir des résultats avant libération seraient trop longs et principalement dus au temps d'acheminement des échantillons. De plus, le risque de contamination chimique de l'environnement et du personnel serait majoré par ce transport en dehors de la zone à atmosphère contrôlée.

### **Rapidité**

Notre unité de préparation est organisée pour préparer les chimiothérapies pour l'hôpital de jour d'onco-hématologie prioritairement. La méthode doit donc être rapide et ne pas allonger

le temps de mise à disposition des préparations. Toutes les méthodes proposées ont un délai considéré comme compatible avec une mise à disposition rapide des chimiothérapies.

Les dosages analytiques (CLHP et spectrométrie) s'effectuent en 2 à 3 minutes.

Le contrôle vidéo a une détection de 0,5 seconde. Le processus de détection n'a cependant pas encore été évalué en routine.

Aucune valeur n'a été retrouvée précisément pour le système gravimétrique qui est cependant considéré comme rapide malgré le temps de pesée.

### **Effectif personnel nécessaire**

Les méthodes par chromatographie nécessitent du temps pharmacien et technicien dédié.

Les méthodes spectrophotométriques peuvent être réalisées en routine par un préparateur formé mais impliquent du temps pharmacien pour la libération et surtout pour la mise au point de la technique et la mise à jour des gammes d'étalonnage des différentes molécules. Ces techniques nécessitent un investissement important du pharmacien et ne sont pas aussi intuitives que les fabricants le disent. Par exemple, le Multispec<sup>®</sup> possède une bibliothèque de spectre que les utilisateurs peuvent utiliser, cependant une étape de qualification reste nécessaire.

La méthode par gravimétrie n'implique pas d'effectif supplémentaire, les préparateurs réalisent ce contrôle en cours de fabrication. Le temps pharmacien est surtout important lors de la mise en place et la recherche des densités des différents produits, ce qui implique un travail important en amont. Si l'établissement utilise un logiciel de préparation et souhaite l'interfacer avec Cato<sup>®</sup>, il faut également prévoir du temps informaticien pour l'interfaçage.

La méthode par contrôle vidéo n'implique pas d'effectif supplémentaire. Le temps pharmacien est important pour la mise en place. Il faut également prévoir du temps du service informatique pour la réalisation de l'interfaçage lors de la mise en place.

### **Traçabilité**

Toutes les méthodes permettent une traçabilité de la préparation.

## **Risque de contamination chimique de l'environnement et du personnel**

Les méthodes analytiques peuvent entraîner une contamination chimique de l'environnement et un risque pour le personnel. Ce risque n'est pas présent pour la gravimétrie et le contrôle vidéo. En revanche, il peut exister un risque de contamination croisée au niveau de la balance ou du support de visualisation pour la caméra.

## **Intégrité de la préparation**

Les méthodes analytiques nécessitent le prélèvement d'un échantillon ce qui n'est pas le cas pour la gravimétrie et le contrôle vidéo. Ce prélèvement d'échantillon est problématique pour les petits volumes et certains contenants comme les diffuseurs portables.

La Spectroscopie Raman bien que prometteuse ne permet pas une mise en place rapide en routine et ne permet pas l'analyse de la majorité de nos spécialités. Cette technique est en pleine évolution.

## **Contrôle qualitatif et quantitatif**

Les méthodes analytiques permettent un dosage quantitatif et une identification de la molécule.

La gravimétrie permet une reconnaissance de la dose grâce à la différence de pesée et à la connaissance de la densité de la molécule. L'identification se fait par scannage du produit. Cette étape implique l'ajout d'un code barre sur le flacon ce qui constitue une étape à risque.

Le contrôle vidéo permet une reconnaissance du volume et du flacon sans code barre et réétiquetage.

## **Coût**

La mise en place d'une méthode de contrôle va impliquer différents type de coûts. On va tout d'abord avoir un coût d'acquisition puis selon la méthode choisie, il y aura le coût lié à l'utilisation de consommables et le coût en personnel. Le coût en personnel est à diviser entre le temps nécessaire au fonctionnement en routine et le temps nécessaire lors de la mise en place.

Le coût lié au double contrôle visuel est un coût uniquement lié au coût du personnel. En effet il faut un équivalent temps plein préparateur (42500€ par an) pour un voire deux manipulateurs. Le préparateur responsable du double contrôle s'occupe également d'autres tâches comme la réception des préparations et l'emballage. Il y aura également du temps pharmacien pour la formation des préparateurs au double contrôle visuel

Le coût de la gravimétrie (Cato<sup>®</sup>) est uniquement lié au coût d'achat du système qui comprend l'achat des licences, des balances, des écrans et scanners, de la formation et de l'interfaçage (environ 71500€ pour 3 postes). Aucun consommable n'est nécessaire et le contrôle se fait en cours de processus sans personnel supplémentaire. Du temps informaticien peut éventuellement être nécessaire en cas d'interfaçage.

Le coût de Drugcam<sup>®</sup> est lié au coût d'achat du matériel (écran, licence, formation, maintenance) (45000€ pour un poste). Aucun consommable n'est utilisé et aucun personnel supplémentaire n'est nécessaire pour le fonctionnement en routine. Du temps pharmacien et du temps informaticien sont nécessaires lors de la mise en place.

La CLHP a un coût d'achat initial compris entre 20000 et 50000€. Le coût des consommables est ensuite compris entre 1 et 5€ par analyse. La chromatographie sur couche mince haute performance a un coût d'achat initial de 14000€ environ. Le coût des consommables est ensuite estimé à 1€ par analyse. Du temps pharmacien est nécessaire pour la mise en place et pour la validation en routine et du temps technicien est nécessaire pour le fonctionnement en routine.

Le QC Prep+<sup>®</sup> présente un coût d'acquisition d'environ 90000€ en dehors du coût des consommables. Du temps pharmacien est nécessaire lors de la mise en place puis pour la validation en routine et du temps technicien ou préparateur est nécessaire en routine.

Les méthodes analytiques nécessitent donc l'utilisation de consommables ce qui peut impacter le coût en cas d'augmentation de l'activité.

### **III.5. Décision**

Trois méthodes pourraient correspondre aux caractéristiques de notre organisation, le QC Prep+<sup>®</sup>, la gravimétrie avec le système Cato<sup>®</sup> et le système de vidéo-surveillance Drugcam<sup>®</sup>.

Le QC Prep+<sup>®</sup> nécessite un temps pharmaceutique important pour la mise en place et la réalisation des gammes d'étalonnage. L'utilisation en routine nécessite également une personne dédiée pour la réalisation des dosages puis pour la validation pharmaceutique. Enfin, les problèmes de prélèvement d'échantillon et de contamination chimique ne nous orientent pas vers ce choix. De la même façon, la recherche des densités pour le système Cato<sup>®</sup> est très chronophage lors de la mise en place et l'utilisation d'une balance prend de la place dans un isolateur déjà bien rempli. Au final, la solution vidéo-informatique nous a semblé être la méthode correspondant le plus à notre besoin de simplicité et de rapidité au vu de notre organisation et des contraintes que nous avons. Elle permet une reconnaissance des volumes et des flacons. Contrairement au système par gravimétrie, la reconnaissance des flacons de spécialité se fait sans réétiquetage ni utilisation des codes-barres ce qui, à notre sens, diminue le risque d'erreur. De plus, la gravimétrie est moins précise pour les faibles poids ce qui peut être problématique pour les préparations de pédiatrie.

Sa mise en place semble relativement simple. Son utilisation par les préparateurs en cours de processus de fabrication permet de détecter les erreurs pendant la fabrication et ainsi de les corriger directement. Une méthode de contrôle in process est donc attractive pour la sécurité du patient mais également pour limiter les coûts liés aux non-conformités et au fait de refaire des préparations lorsque l'analyse sur produit fini revient non conforme.

**Tableau III : Comparaison des différentes méthodes de contrôle**

Critères / Méthode de contrôle	Double contrôle visuel (DCV)	Gravimétrie Cato®	Vidéo surveillance Drugcam®	Chromatographie planaire haute performance	Contrôle analytique : HPLC	Contrôle analytique : UV visible IRTF	Contrôle analytique : spectroscopie Raman
<b>Organisation</b>	En cours de préparation	En cours de préparation	En cours de préparation	Contrôle <i>a posteriori</i>	Contrôle analytique libératoire	Contrôle analytique libératoire	Contrôle analytique libératoire
<b>Rapidité</b>	Considéré comme rapide	Temps de pesée	Temps de détection : 0,5s (52)	24 à 48h, 90min si urgence (58)	3 minutes (76)	2 minutes (76)	2 minutes (76)
<b>Effectif</b>	Nécessite une personne dédiée	Pas d'effectif supplémentaire	Pas d'effectif supplémentaire	LCQ Pharmacien dédié	LCQ (76) ou zone de production avec personnel dédié. Pharmacien dédié	LCQ (76) ou zone de production avec personnel dédié. Pharmacien dédié	LCQ ou zone de production (76) avec personnel dédié. Pharmacien dédié
<b>Traçabilité</b>	Signature de la personne ayant réalisé le DCV mais aucune preuve en cas de doute	Oui Archivage des différentes pesées Pas de contrôle sur produit fini	Oui Enregistrement vidéo disponible 12 mois Pas de contrôle sur produit fini	Oui Résultats des contrôles	Oui Résultats des contrôles	Oui Résultats des contrôles	Oui Résultats des contrôles
<b>Risque de contamination chimique</b>	Aucun risque supplémentaire	Aucun risque supplémentaire	Aucun risque supplémentaire	Oui	Oui	Oui	Oui En développement : non
<b>Intégrité de la préparation</b>	Aucun prélèvement effectué	Aucun prélèvement effectué	Aucun prélèvement effectué	Echantillon 100 µL Problème : infuseurs(58)	Echantillon 100 µL Problème : infuseurs(19,65)	Echantillon : 1.4 mL Problème : infuseur et faible volume	Actuellement : échantillon: 1 mL Problème : infuseur et faible volume En développement : non
<b>Fiche de fabrication</b>	Pas de changement	Fiche de fabrication dématérialisée	Fiche de fabrication dématérialisée	Pas de changement	Pas de changement	Pas de changement	Pas de changement

Critères / Méthode de contrôle	Double contrôle visuel (DCV)	Gravimétrie Cato®	Vidéo surveillance Drugcam®	Chromatographie planaire haute performance	Contrôle analytique : HPLC	Contrôle analytique : UV visible IRTF	Contrôle analytique : spectroscopie Raman
Logiciel de préparation	Pas de changement	Logiciel complet ou possibilité d'intégration au logiciel utilisé	Logiciel de reconnaissance couplé au logiciel utilisé	Pas de changement	Pas de changement	Pas de changement	Pas de changement. Logiciel d'analyse pour la gestion des résultats
Qualitatif	Reconnaissance visuel des flacons Erreur humaine possible	Reconnaissance des flacons si code-barres	Reconnaissance des flacons	Reconnaissance du produit. Non exhaustif	Reconnaissance du produit. Non exhaustif	Reconnaissance du produit. Non exhaustif	Reconnaissance du produit. Non exhaustif
Quantitatif	Reconnaissance visuel des volumes Erreur humaine possible	Validation de la dose, nécessité de connaître la densité des produits	Reconnaissance des volumes	Analyse quantitative	Analyse quantitative	Analyse quantitative	Analyse quantitative
Simple à mettre en place	Oui	Oui	Oui	2 ans pour une mise en place globale (58)	Plusieurs mois (76)	Plusieurs semaines (76)	Plusieurs semaines (76)
Coût	Coût personnel important : un équivalent temps plein pour un manipulateur	72000€ pour 3 postes (document interne)	45000€ pour 1 poste (77)	60000€ puis 3€ par analyse (58,63)	50000 € puis moins d'1€ par analyse (19) 20000€ puis 5€ par analyse (63)	78000€ (69) (+ coût des consommables)	Environ 90000€ (72) (+ coût des consommables)

## 2<sup>ème</sup> partie : Etude de faisabilité de la mise en place du système de vidéo-surveillance Drugcam® au sein de l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC) du CHU de Grenoble

### IV. Description de l'unité

#### IV.1.1. Fonctionnement de l'URCC

La préparation des chimiothérapies au CHU de Grenoble est centralisée au sein de l'URCC.

##### - **Organisation**

L'URCC est ouverte du lundi au vendredi de 8h à 17h et le samedi de 8h30 à 12h30. L'effectif est composé de 9 préparateurs spécialement dédiés à cette unité, de 3 pharmaciens, 2 internes en pharmacie et 1 externe en pharmacie. Un pharmacien et un interne sont systématiquement présents dans le laboratoire pour valider les prescriptions de chimiothérapie et 7 préparateurs sont présents au minimum. En fonction de l'activité, un à trois préparateurs sont installés sur les postes de travail et préparent les chimiothérapies. Ils sont systématiquement contrôlés par un autre préparateur.

Notre unité prépare en moyenne 140 préparations par jour avec des maximums de 200 préparations journalières. Elle prépare tous les anticancéreux injectables et les anticorps monoclonaux dans le cadre des protocoles de chimiothérapies.

Les services concernés sont l'oncologie, l'hématologie, la pneumologie, la gastro-entérologie à la fois en hôpital de jour et en hospitalisation. La préparation des chimiothérapies concerne également la pédiatrie et d'autres services comme la dermatologie ou la neurologie. Notre hôpital comporte un service d'hématologie soins intensifs, les chimiothérapies urgentes sont préparées par un pharmacien d'astreinte formé à la préparation des anticancéreux. Le double contrôle est effectué par l'interne en pharmacie de garde.

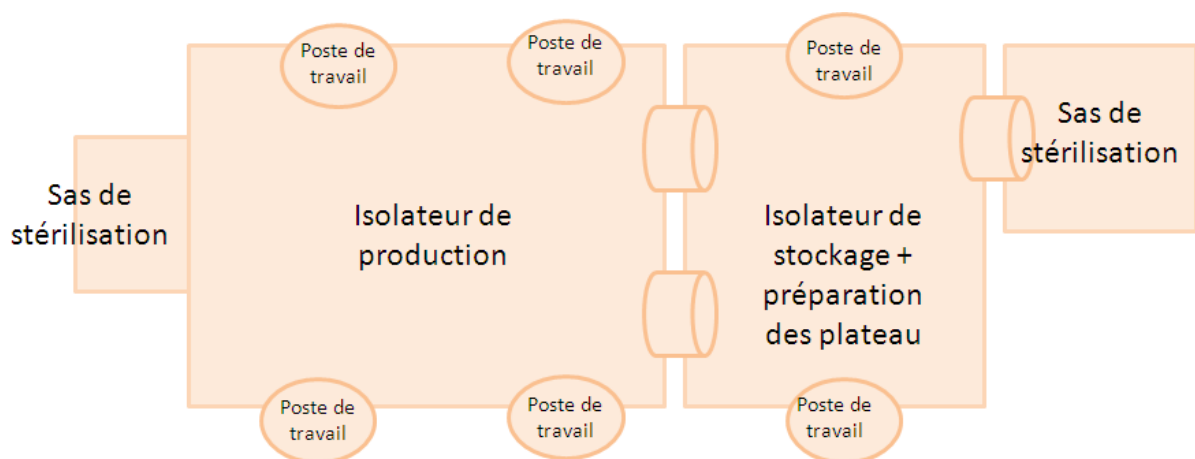


De plus, une 10<sup>ème</sup> de chimiothérapie dans le cadre d'essais cliniques sont préparées chaque jour.

Enfin, l'URCC prépare les chimiothérapies pour le Centre Hospitalier de Voiron selon un contrat de sous-traitance.

### - **Equipement**

Notre unité est équipée d'un isolateur de production relié à un isolateur de stockage. L'isolateur de stockage comporte deux postes de travail et l'isolateur de production en a quatre. Selon notre fonctionnement actuel (basé sur l'effectif préparateurs), un seul préparateur travaille au niveau de l'isolateur de stockage et entre 1 et 3 préparateurs travaillent dans l'isolateur de production.



**Figure 1 : Isolateurs de l'URCC du CHU de Grenoble**

### - **Validation pharmaceutique et édition des fiches de fabrication**

Les étapes de prescription et de validation sont informatisées. Elles se font via l'utilisation du logiciel Cristal-Link qui permet également une standardisation des protocoles de chimiothérapie. Les médecins prescrivent grâce au module de prescription OPIUM et les pharmaciens valident cette prescription grâce au module de validation OPPI. Les pharmaciens procèdent ensuite à l'édition d'une fiche de fabrication qui contient toutes les données nécessaires au préparateur pour la reconstitution, la préparation, le conditionnement et la

conservation. En parallèle, une étiquette est éditée directement au sein de l'isolateur de stockage.

#### - **Préparation du plateau**

Un préparateur, dans l'isolateur de stockage, prépare un plateau en fonction des données de la fiche de fabrication. Le plateau comprend l'étiquette du patient, les flacons du produit et la poche de solvant avec le perfuseur adapté purgé.

Le plateau est ensuite transféré dans le deuxième isolateur. La fiche de fabrication est transférée par le préparateur en charge du double contrôle visuel au préparateur qui manipule.

#### - **Préparation**

Le préparateur vérifie la correspondance entre l'étiquette, la fiche de fabrication et le contenu du plateau avant de commencer la préparation.

Il réalise ensuite la préparation en se basant sur les données de la fiche de fabrication.

#### - **Vérification**

L'ensemble des étapes de préparation est contrôlé par un autre préparateur. C'est le double contrôle visuel.

#### - **Emballage**

La préparation est ensuite sortie de l'isolateur et emballée dans une gaine scellée à l'extérieur par un préparateur qui vérifie une nouvelle fois les données. Il s'agit en général du même préparateur que celui qui a effectué le double contrôle visuel.

La préparation est ensuite posée avec la fiche de fabrication et le dossier du patient sur une table de quarantaine.

#### - **Libération**

Le pharmacien ou l'interne en pharmacie s'occupe alors de libérer la préparation en vérifiant la conformité de l'étiquette, du contenant (volume, solvant), du perfuseur ou du prolongateur utilisé. Il vérifie également l'intégrité du conditionnement, l'absence de particules et de bulles dans les seringues. Il vérifie enfin que la traçabilité a correctement été effectuée sur la fiche de fabrication.

Le produit utilisé est vérifié pour les essais cliniques puisque les flacons sont sortis de l'isolateur. Leur nature et leur nombre peuvent donc être validés. Cette vérification n'est pas faite pour les patients hors essais puisque les reliquats de flacon sont utilisés.

Si un des points est non conforme, le pharmacien décide si la préparation doit être détruite et refaite ou si l'erreur peut être corrigée.

Si l'ensemble est conforme, le pharmacien libère la préparation. Il coche alors une puce sur le logiciel qui permet de tracer la libération. Les infirmiers peuvent avoir connaissance du statut de la préparation.

#### - **Acheminement / administration**

L'unité étant localisée au niveau de l'hôpital de jour d'onco-hématologie, le personnel du service s'occupe de récupérer les préparations au fur et à mesure de leur fabrication.

Des coursiers passent régulièrement au cours de la journée pour acheminer les préparations vers les services d'hospitalisation.

L'infirmier réalise les dernières vérifications : conformité du médicament anticancéreux avec la prescription et identitovigilance.

#### IV.1.2. Fonctionnement de Cristal-Link

Le CHU de Grenoble a choisi d'utiliser un logiciel unique pour l'ensemble de la prise en charge du patient. Ce logiciel, Cristal-Link, est développé par l'unité de développement informatique du CHU. Il comprend plusieurs modules qui permettent de visualiser les courriers et comptes rendus de réunion concernant le patient, les résultats des examens, les prescriptions, les administrations effectuées par les infirmiers.

### - **Prescription de la chimiothérapie**

Un protocole est créé en amont dans le module Protocole de Cristal-Link. La base des protocoles est validée conjointement par les pharmaciens et les médecins.

L'ensemble du livret thérapeutique et des informations relatives à une spécialité sont enregistrés dans le module ODIN.

La prescription d'une cure de chimiothérapie se fait depuis le module OPIUM et est issu d'un protocole.

La signature du médecin et le feu vert médical déclenche la demande de préparation dans le module OPPI de Cristal-Link.

### - **Préparation**

Le module OPPI permet de visualiser l'ensemble des préparations à effectuer. Le pharmacien valide la prescription ce qui engendre un feu vert pharmacien.

Une fois le feu vert donné, le pharmacien valide la préparation. Il imprime alors la fiche de fabrication et l'étiquette.

### - **Libération**

Le pharmacien libère la préparation. Cette étape est également notée par un symbole de validation. La libération de la préparation alimente le module DPLAN de Cristal-Link qui correspond au planning de soins des patients.

### - **Réception**

Le soignant, lorsqu'il reçoit la préparation, valide l'acte de réception.

M	I	P	A	dis	reçu	Patient	Produit	Cure	J	H	Qté Prescrite	Qté Préparée	No Ordo	Prép	UF
✓	✓	✓	✓	✓	✓	KETCH CAROLE	IRINOTECAN	2	17/03/2015 J1	H0+0	313.56 MG	---			3780
✓	✓	✓	✓	✓	✓	KETCH CAROLE	LEVOFOLINATE DE CALCIUM	2	17/03/2015 J1	H0+0	348.4 MG	---			3780
✓	✓	✓	✓	✓	✓	KETCH CAROLE	FLUOROURACILE	2	17/03/2015 J1	H2+0	696.8 MG	---			3780

**Figure 2 : Module OPPI de Cristal-Link**

Dans l'ordre de gauche à droite : feu vert médecin, feu vert pharmacien de validation de la prescription (entouré en bleu), validation pharmacien de la préparation avec impression de la fiche de fabrication et de l'étiquette, libération pharmacien.

**KETCH, CAROLE - né le 12/01/1988 - Poids : 65 kg - Taille : 168 cm - SC : 1.742 m2**

Protocole : CCR. FOLFIRI simplifié (infuseur) spe (CCR. FOLFIRI simplifié spe) - version : 1.0.?? - J1/1 le 17/03/2015 - Cure n° 2

Dose théorique de 180 MG/m2 - Dose calculée : 313.56 MG

Dose prescrite : **313.56 MG** (ajustement prescripteur de 0%)

Dose préparée : <input type="text" value="314"/> MG (ajustement préparateur de 0.1%)		Concentration : 20 MG/ML	
Volume final : <input type="text" value="250.022"/> ML	Volume retiré : <input type="text" value="15.678"/> ML	Volume prélevé : <input type="text" value="15.7"/> ML	Concentration après dilution et reconstitution : <b>1.256 MG/ML</b>

Commentaire :

**Perfusion à passer sur 1 heure(s)**

<input type="checkbox"/> IRINOTECAN 500MG/25ML SOL INJ	314 MG	A reconstituer dans : SOLUTION PRETE A L'EMPLOI
<input type="checkbox"/> SODIUM CHL 0,9% VIAFLO 250 ML PO SANS PVC	250 ML	

dbg

| 
  | 
  | 
  | 
  |

**Figure 3 : Ecran de validation de la préparation**

Unité de préparation cytotoxique	Unité de préparation cytotoxique
<p align="center"><b>IRINOTECAN</b></p> <p>Stabilité : - Flacon ponctionné : 7 jours frigo ou T°C ambiante - Solution diluée (NaCl 0.9% ou G5%) : * Entre 0.8 et 2mg/ml : 4 jours frigo ou T°C ambiante. * Entre 2 et 4.8mg/ml : 24h frigo ou T°C ambiante. MAJ : jan 2013</p> <p>Modalités de conservation :</p>	<p align="center"><b>IRINOTECAN</b></p> <p>Stabilité : - Flacon ponctionné : 7 jours frigo ou T°C ambiante - Solution diluée (NaCl 0.9% ou G5%) : * Entre 0.8 et 2mg/ml : 4 jours frigo ou T°C ambiante. * Entre 2 et 4.8mg/ml : 24h frigo ou T°C ambiante. MAJ : jan 2013</p> <p>Modalités de conservation :</p>
<p>UF : <b>3780 - HTC CARDIO 8EME B</b></p> <p>Protocole : <b>CCR. FOLFIRI simplifié spe</b> <b>CURE N°2 - J1/1 (17/03/2015) à H0</b></p>	<p>UF : <b>3780 - HTC CARDIO 8EME B</b></p> <p>Protocole : <b>CCR. FOLFIRI simplifié spe</b> <b>CURE N°2 - J1/1 (17/03/2015) à H0</b></p>
<p><b>KETCH, CAROLE</b> né le 12/01/1988, sexe masculin IPP : 66082062 - Venue : 1500019206227</p>	<p><b>KETCH, CAROLE</b> né le 12/01/1988, sexe masculin IPP : 66082062 - Venue : 1500019206227</p>
<p>Dose prescrite : 313.56 MG - <b>Dose ajustée : 314 MG</b></p> <p><b>Perfusion - Durée : 1 H - INTRAVEINEUSE</b></p>	<p>Dose prescrite : 313.56 MG - <b>Dose ajustée : 314 MG</b></p> <p><b>Perfusion - Durée : 1 H - INTRAVEINEUSE</b></p>
<p>Mode opératoire :</p> <p><b>15.7 ML IRINOTECAN 500MG/25ML SOL INJ</b> à reconstituer dans <b>25 ML SOLUTION PRETE A L'EMPLOI</b></p> <p>Dans <b>SODIUM CHL 0,9% VIAFLO 250 ML PO SANS PVC</b></p>	<p>Mode opératoire :</p> <p><b>15.7 ML IRINOTECAN 500MG/25ML SOL INJ</b> à reconstituer dans <b>25 ML SOLUTION PRETE A L'EMPLOI</b></p> <p>Dans <b>SODIUM CHL 0,9% VIAFLO 250 ML PO SANS PVC</b></p>
<p>Volume produit : <b>15.7ML</b> - Volume final : <b>250 ML</b></p>	<p>Volume produit : <b>15.7ML</b> - Volume final : <b>250 ML</b></p>
<p>N° d'ordonnancier : CYt-15-00002, préparé le 17/03/2015 15:37:48, péremption le : 21/03/2015 15:37:48 Ajustement : Dr. PATRICK 1.4 - Pharmacien : Dr. PATRICK 1.4</p>	<p>N° d'ordonnancier : CYt-15-00002, préparé le 17/03/2015 15:37:48, péremption le : 21/03/2015 15:37:48 Ajustement : Dr. PATRICK 1.4 - Pharmacien : Dr. PATRICK 1.4</p>
<p>Manipulateur : ..... - Prép plateau : ..... - Vérif volume-étiquette : ..... Nb flacons : ..... Libération : .....</p>	<p>Manipulateur : ..... - Prép plateau : ..... - Vérif volume-étiquette : ..... Nb flacons : ..... Libération : .....</p>

**Figure 4 : Fiche de fabrication**

**KETCH, CAROLE, né le 12/01/1988**  
 IPP : 66082062 - Venue : 1500019206227  
**UF : 3780-HTC CARDIO 8EME B**  
 Protocole : CCR. FOLFIRI simplifié (infuseur) spe - Cure n° 2 - J1/1 (17/03/2015) à H0  
**314 MG de IRINOTECAN (IRINOTECAN 500MG/25ML SOL INJ)**  
 Voie : INTRAVEINEUSE, Perfusion - Durée : 1 H  
 N° Préparation : CYt-15-00002 - Fin de validité le 21/03/2015 15:37

**Figure 5 : Etiquette de la préparation**

**OPPI - Réception de préparations pharmaceutiques par un service de soins**

**KETCH CAROLE** - né le : 12/01/1988 - Sexe : M - IPP : 66082062 - Venue : 1500019206227 - Lit : 8B04A

Liste des préparations pharmaceutiques à réceptionner le 17/03/2015 pour ce patient :

	Dosage Produit/Spécialité	Solvant	Volume final de la poche	Date d'admin. prévue	Voie d'admin.	Durée d'admin.	Numéro préparation	Date de péremption
<input type="checkbox"/>	314 MG de IRINOTECAN (IRINOTECAN 500MG/25ML SOL INJ)	SODIUM CHLORURE 0,9%	250,022 ML	17/03/2015 J1/1 à H0	INTRAVEINEUSE	Perfusion sur 1 h	CYt-15-00002	21/03/2015 15:37

Réception le :

Réception par :

Fermer | Valider la réception

**Figure 6 : Réception des préparations pharmaceutiques par un service de soin**

## V. Présentation du système de vidéo-surveillance Drugcam®

La technique a été choisie pour sa capacité à reconnaître les flacons et les volumes utilisés pendant la préparation des chimiothérapies permettant ainsi un contrôle en cours de production tout en étant suffisamment rapide pour ne pas impacter significativement le délai de mise à disposition des préparations aux services.

Le système de vidéo-surveillance Drugcam® est commercialisé par la société Eurekam.

### V.1. Objectif

Le système Drugcam® permet une reconnaissance des flacons des produits utilisés. On a donc un rôle d'**identification** des principes actifs (78).

Le système permet aussi une **reconnaissance des volumes** des seringues utilisées que ce soit pour la reconstitution ou la préparation.

### V.2. Description

#### V.2.1. Matériel

##### - Les caméras :

Le système de vidéo-surveillance Drugcam® est équipé de trois caméras par poste de travail. Elles sont toutes les trois positionnées à l'extérieur de l'isolateur et sont fixées sur la paroi grâce à un système de ventouse.

La première caméra permet de filmer en continu l'ensemble du plan de travail.

Les deux caméras suivantes filment un plan serré devant lequel les flacons et seringues seront positionnés pour la reconnaissance. Elles sont toutes les deux positionnées dans un boîtier. La première caméra est majoritairement utilisée et la deuxième ne l'est que pour les seringues de moins de 3 mL.

- **Le support de présentation :**

Le support de présentation est placé dans l'isolateur. Il permet d'indiquer le placement des flacons et seringues devant la caméra facilitant ainsi la reconnaissance.

Un deuxième support de présentation est utilisé pour les petites seringues et permet un transfert automatique du système vers la deuxième caméra qui possède un zoom adapté.

- **Le support étiquette :**

Il est utilisé pour fixer l'étiquette patient et s'accroche au plateau de préparation.

- **Un écran :**

L'écran est positionné à l'extérieur de l'isolateur, à côté de chaque poste de travail du préparateur. Celui-ci permet au préparateur de visualiser les différentes étapes de préparation. Les actions que les préparateurs peuvent être amenés à effectuer se font grâce à une souris placée dans l'isolateur.

- **Une unité centrale :**

Une unité centrale est également placée à côté du préparateur, sous l'écran.

### V.2.2. Logiciel

La solution Drugcam<sup>®</sup> est équipée de trois modules :

**Drugcam<sup>®</sup> Assist :**

Le module Drugcam<sup>®</sup> Assist est le module qui permet l'assistance du préparateur et le contrôle en temps réel de la préparation des chimiothérapies.

**Drugcam<sup>®</sup> Control:**

Le module Drugcam<sup>®</sup> Control est dédié au contrôle libératoire des préparations.

**Drugcam<sup>®</sup> Vial learning:**

Ce module permet de compléter la base de données des flacons reconnus.



### V.3. Fonctionnement

#### - Module Drugcam® Assist :

Le module Drugcam® Assist se substitue aux fiches de préparation.

Les différentes étapes de préparation sont détaillées et apparaissent successivement sur l'écran situé à côté du préparateur.

Les scénarios prennent en compte les solutions prêtes à l'emploi ainsi que les lyophilisats nécessitant une étape de reconstitution. Ils prennent également en compte un conditionnement en poche de solvant, en diffuseur ou en seringue. Les scénarios génèrent des étapes de préparation pour lesquelles il faut à chaque fois présenter l'étiquette du patient, le flacon de principe actif ou le volume contenu dans la seringue devant la caméra pour qu'il y ait reconnaissance.

Une fois la reconnaissance faite et l'étape validée, l'écran affiche au préparateur l'étape suivante. En cas d'erreur, un message est affiché sur l'écran et le scénario est bloqué tant qu'il n'y a pas eu correction de l'erreur.

Ce module permet également une gestion des reliquats. Ainsi, pour une nouvelle préparation, la liste des reliquats disponibles est automatiquement proposée.

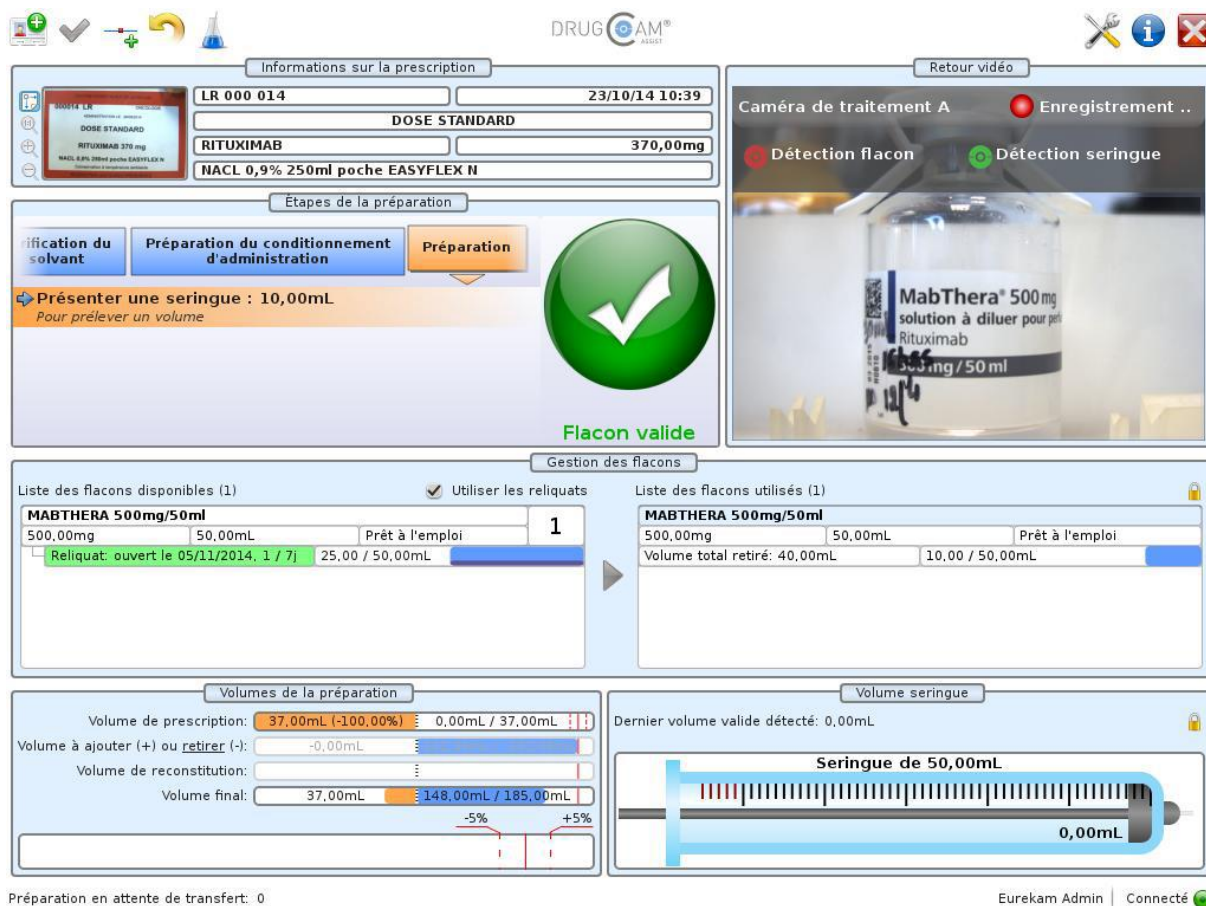


Caméra de scénario  
global

Boîtier avec 2 caméras utilisées pour la  
reconnaissance des étiquettes, flacons  
et seringues

**Figure 7 : Module Drugcam® Assist**

Ce module accompagne le manipulateur en temps réel lors de la préparation et l'avertit en cas d'erreur.



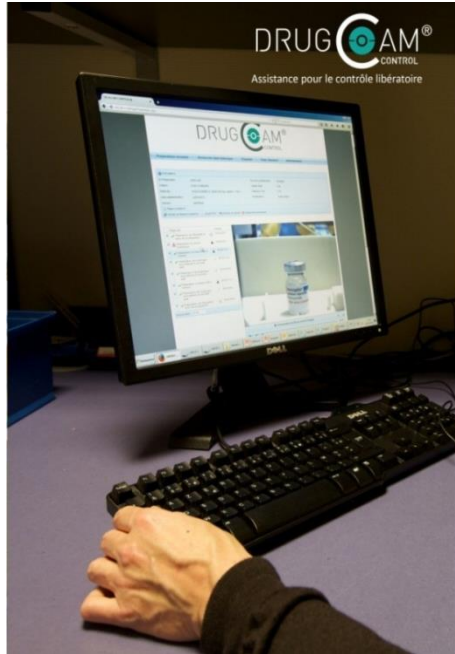
**Figure 8 : Interface de Drugcam® Assist**

**- Module Drugcam® Control:**

Le module Drugcam® Control permet de rechercher les préparations réalisées ou en cours de réalisation. On retrouve le numéro d'ordonnancier, le nom du patient, la molécule avec la dose et le volume attendu, la date d'administration et le volume final. Il permet de visionner pour chaque préparation, la vidéo de traitement et la vidéo de scène. La vidéo de traitement correspond à la séquence vidéo de présentation du flacon ou du volume et la vidéo de scène correspond à la vue globale du plan de travail.

Ce module est utilisé au moment de la libération de la préparation : un code couleur permet de savoir si la préparation est libérée, en quarantaine ou en attente de libération mais avec anomalie détectée pendant la préparation.

Ce module permet également d'archiver pendant 1 an l'ensemble des vidéos. Il sert donc pour l'archivage et la traçabilité de la préparation.



**Figure 9 : Module Drugcam<sup>®</sup> Control**

Ce module, accessible via une plateforme internet, permet de valider *a posteriori* la conformité de la préparation.

- **Module Drugcam<sup>®</sup> Vial learning:**

Ce module permet de filmer des nouveaux flacons puis de les envoyer à Eureka pour qu'ils soient rentrés dans la base de données des flacons disponibles à la production.

## **VI. Eléments de la mise en place et modifications prévisibles du fonctionnement de l'unité**

### **VI.1. Mise en place**

- **Paramétrage des spécialités et des dispositifs médicaux**

La liste de l'ensemble de nos spécialités et des contenants utilisés (seringue, diffuseur portable) devra être fournie à Eureka.

## - **Interfaçage avec le logiciel de prescription**

L'utilisation de Drugcam<sup>®</sup> nécessite d'interfacer les modules de Drugcam<sup>®</sup> avec notre logiciel de prescription et de validation, Cristal-Link.

La réalisation de cette partie du projet nécessite des interactions étroites entre la Direction des Systèmes d'Information (DSI), l'entreprise et notre unité pour clarifier l'ensemble des différents éléments et des modes de fonctionnement. Les données nécessaires pour le lancement des scénarios de préparations doivent être identifiées clairement pour que le service informatique du CHU de Grenoble puisse réaliser le développement de l'interface à partir des bonnes informations.

Le flux d'échange entre Drugcam<sup>®</sup> et Cristal-Link a été imaginé de la façon suivante. La prescription de la chimiothérapie se fait grâce au module OPIUM, la validation de la prescription grâce à OPPI. La validation de la préparation, l'impression de la fiche de fabrication et de l'étiquette se font toujours via OPPI. Une commande manuelle est ajoutée permettant ainsi un transfert des données vers Drugcam<sup>®</sup>. La préparation se fait alors grâce au module Drugcam<sup>®</sup> Assist et la libération pharmaceutique se fait via le module Drugcam<sup>®</sup> Control. Suite à cette libération, le module Drugcam<sup>®</sup> Control indique à OPPI la réalisation de la libération. La validation de la réception des préparations se fait toujours par les soignants et la validation de l'administration se fait toujours dans le module DPLAN de Cristal-Link.

Plusieurs points seront à clarifier pour un fonctionnement optimal.

La gestion des scénarios de préparation de Drugcam<sup>®</sup> est basée sur la constitution de 3 tables de données ou référentiels. Une table reprend toutes les molécules grâce à la dénomination commune internationale (DCI) ; un autre reprend tous les flacons disponibles en utilisant les spécialités. Enfin, la dernière table reprend les conditionnements d'administration. Le logiciel Cristal-Link ne possède aucune notion de conditionnement d'administration. Il faudra trouver une solution pour gérer cette notion.

Nos fiches de fabrication possèdent une zone commentaire à partir de laquelle les pharmaciens peuvent communiquer des informations aux préparateurs comme par exemple le type de diffuseur portable ou de perfuseur à utiliser. Ces informations sont saisies manuellement. Une évolution demandée à Eurekam est d'intégrer cette partie commentaire dans la séquence de préparation.

Le Centre Hospitalier de Voiron sous-traite la préparation de ses chimiothérapies auprès de notre établissement. Bien que les modalités de préparation et les spécialités soient les mêmes, leur base de données est indépendante de celle du CHU de Grenoble. Il faudra donc intégrer cette base de données dans le fonctionnement de Drugcam<sup>®</sup>.

#### - **Formation des utilisateurs**

Un plan de formation est prévu par l'entreprise Eurekam pour l'ensemble du personnel de l'unité, préparateurs et pharmaciens ainsi que pour les informaticiens du CHU de Grenoble. La formation doit se dérouler sur 3 jours.

Le premier jour est prévu pour cerner la logique de système et s'entraîner au positionnement des flacons et des seringues pour la reconnaissance. Au cours du deuxième jour, des préparations fictives reprenant les différents cas de figure qu'il est possible de rencontrer seront réalisées. Il doit également permettre de maîtriser le mode dégradé en cas de produit ou de volume non reconnu. Le dernier jour est consacré à l'accompagnement dans la routine et notamment à la gestion des reliquats.

L'entreprise doit revenir un mois après le début de l'utilisation pour faire le point sur les difficultés rencontrées et apporter les compléments d'informations nécessaires. En parallèle, plusieurs tutoriels sont disponibles sur le site internet de l'entreprise Eurekam sous forme de vidéo.

Il est également prévu de mettre en place un système de formation pour les nouveaux préparateurs et pharmaciens susceptible d'arriver par la suite. La formation sera réalisée sous forme de diaporama et avec l'aide des tutoriels disponibles sur le site d'Eurekam. De la même façon que pour notre plan de formation des préparateurs à la manipulation, un tuteur sera chargé de prendre en charge l'apprentissage du nouvel arrivant. En fin de période de formation et après concertation avec le tuteur, le pharmacien évalue le préparateur et le valide.

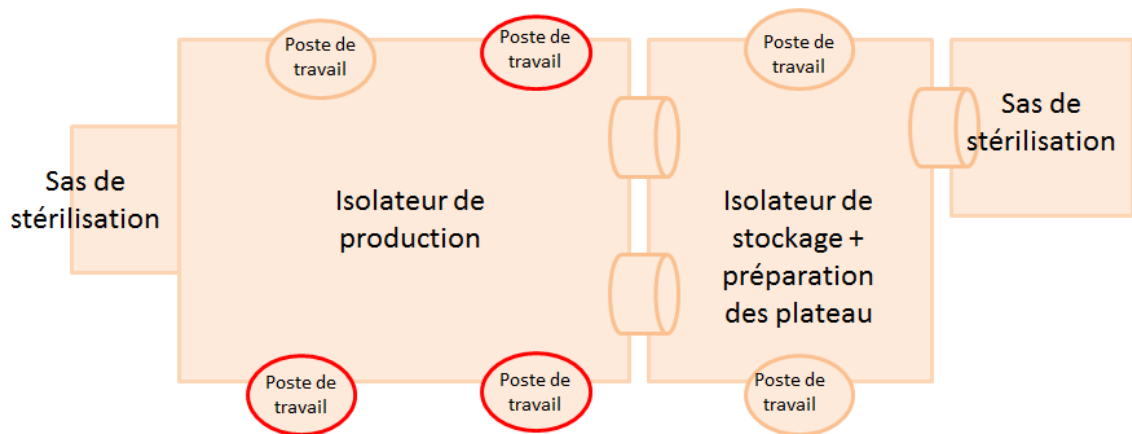
#### - **Système de management de la qualité**

Une mise à jour du système de management de la qualité est à prévoir.

## VI.2. Répercussions prévisibles sur l'organisation de l'activité

### - Equipement

Notre production actuelle étant basée sur l'utilisation de 3 postes de travail, les 3 postes doivent être équipés avec le système Drugcam<sup>®</sup>.



**Figure 10 : Schémas des postes de travail équipés par Drugcam<sup>®</sup> au sein de l'URCC du CHU de Grenoble.**

En rouge : poste de travail équipé par Drugcam<sup>®</sup>

### - Validation pharmaceutique et édition des fiches de fabrication

L'installation de Drugcam<sup>®</sup> n'entraîne pas de changement pour les médecins.

Les pharmaciens valident toujours les prescriptions grâce au module OPPI de Cristal-Link et ils décident de l'envoi de la préparation vers Drugcam<sup>®</sup> grâce à une commande manuelle.

### - Préparation du plateau

Le préparateur au niveau de l'isolateur de stockage prépare toujours les plateaux de la même façon en utilisant la fiche de fabrication papier.

#### - **Préparation**

Le préparateur s'identifie en début d'activité. L'écran lui montre l'ensemble des préparations en attente de réalisation. Il récupère alors un des plateaux et positionnent l'étiquette du patient devant la caméra. La reconnaissance de l'étiquette lance la séquence de préparation. Il suit alors l'ensemble des instructions.

#### - **Vérification**

L'étape de vérification est effectuée grâce à Drugcam<sup>®</sup>.

#### - **Emballage**

L'étape d'emballage ne change pas.

#### - **Libération**

De la même façon que précédemment le pharmacien ou l'interne vérifie l'étiquette, le contenant (nature, solvant et volume), le perfuseur, l'intégrité du conditionnement, l'absence de particules et de bulles. Il valide alors cette étape dans le module Drugcam<sup>®</sup> Control et la décision prise est répercutée dans OPPI.

#### - **Acheminement / administration**

Aucun changement n'est prévu pour les étapes d'acheminement et d'administration.

## **VII. Conclusion de l'étude de faisabilité**

La solution vidéo-informatique Drugcam<sup>®</sup> est une méthode de contrôle en cours de fabrication qui permet de valider le principe actif utilisé ainsi que le volume prélevé et injecté. Elle est très similaire dans son principe à la reconnaissance visuelle utilisée actuellement au sein de notre unité tout en présentant l'avantage d'automatiser cette étape.

Son installation ne présente aucun point bloquant, les caméras sont peu encombrantes et le système de fixation par ventouse est simple et n'a aucune influence sur l'isolateur.

Son utilisation en routine ne change pas radicalement l'organisation de l'unité. Les postes de travail des préparateurs et des pharmaciens restent les mêmes. Le préparateur responsable du double contrôle visuel pourra éventuellement être déchargé de cette activité mais il lui restera l'ensemble des tâches annexes.

Enfin, la mise en place de cette méthode de contrôle pourra être réalisée en parallèle de l'activité des pharmaciens. L'installation, le paramétrage et la formation des utilisateurs sont réalisés par l'entreprise qui commercialise le dispositif.

Le temps le plus important prévisible est celui associé à l'interfaçage. Il se partage entre les informaticiens du CHU de Grenoble et les informaticiens de l'entreprise Eurekam.

Drugcam<sup>®</sup> est actuellement interfacé avec deux logiciels : Chimio<sup>®</sup> et Asclepios<sup>®</sup>. Ces logiciels sont des logiciels métiers ce qui n'est pas le cas de Cristal-Link. L'interfaçage sera donc nécessairement plus compliqué et chronophage qu'avec un de ces deux logiciels mais reste possible.

Pour nous, l'implantation de Drugcam<sup>®</sup> au sein de l'unité est donc possible et souhaitée.

Dans ce contexte, nous pouvons proposer un protocole d'évaluation de cette nouvelle technologie.



# 3<sup>ème</sup> partie : Proposition de protocole d'évaluation de la solution vidéo-informatique Drugcam® au sein de l'URCC du CHU de Grenoble

## **VIII. Préambule**

L'implantation de toute nouvelle installation ou équipement de préparation ou de contrôle doit être qualifiée avant utilisation.

### **VIII.1. Qualification**

Selon les bonnes pratiques de préparation, « une qualification est définie comme une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. La qualification d'un équipement est divisée en trois étapes : qualification d'installation, qualification opérationnelle et qualification de performance, précédées de la qualification de conception pour l'acquisition d'un équipement. »

Les définitions des différentes étapes d'une qualification sont retrouvées dans les bonnes pratiques de fabrication.

**Qualification de la conception (QC) :** vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

**Qualification de l'installation (QI) :** vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

La QI comporte au minimum :

- Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
- Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
- Exigences en matière d'étalonnage ;
- Vérification des matériels de construction.

**Qualification opérationnelle (QO) :** vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

La QO comporte au minimum :

- Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
- Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du «pire cas» (« worst case »).

**Qualification de performance (QP) :** vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

La QP comporte au minimum :

- Essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
- Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.

Ces 4 qualifications vont donc devoir être faites après installation de Drugcam<sup>®</sup> dans l'unité. Le protocole que nous allons décrire par la suite nous permettra de réaliser la qualification opérationnelle et la qualification de performance.

## **VIII.2. Validation d'une procédure d'analyse**

Une procédure d'analyse est classiquement considérée comme étant la manière dont une analyse est réalisée : préparation de l'échantillon, de l'étalon de référence et des réactifs, utilisation des appareils, production de la courbe d'étalonnage, application des formules de calcul. Les types de procédure d'analyse que l'on retrouve sont en général les épreuves d'identification, le dosage quantitatif des impuretés, la vérification des teneurs limites des impuretés et le dosage de la partie active (66,79).

La validation d'une procédure d'analyse permet de démontrer que celle-ci correspond effectivement à l'utilisation pour laquelle elle est prévue. La validation de la méthode d'analyse porte sur les caractéristiques suivantes : spécificité, linéarité, fidélité (répétabilité, reproductibilité), robustesse, précision du dosage, exactitude, limite de détection et de quantification.

Chaque procédure d'analyse nécessite la validation de critères particuliers. Les recommandations ICH Q2 (R1) ont établi un tableau pour aider au choix de ces critères.

**Tableau IV : Tableau ICH Q2(R1)**

Type d'analyse		Identification	Impuretés		Dosage (dissolution, teneur)
Caractéristiques			Quantification	Teneur limite	
Exactitude		-	+	-	+
Précision	Répétabilité	-	+	-	+
	Précision intermédiaire	-	+	-	+
Spécificité		+	+	+	+
Limite de détection		-	-	+	-
Limite de dosage		-	+	-	-
Linéarité		-	+	-	+
Domaine d'utilisation		-	+	-	+

Notre solution de contrôle n'est pas une méthode de contrôle analytique. Il n'y a pas de dosage et d'identification de la molécule grâce à des propriétés physicochimiques. Ces différents critères ne sont donc pas complètement applicables. Néanmoins, leurs définitions peuvent nous aider à mieux cerner les critères importants à évaluer.

- **Spécificité** : propriété qui fait qu'une méthode d'analyse rend compte sans ambiguïté de la substance analysée en présence d'autres composantes normalement présentes. Ces dernières peuvent inclure des impuretés, des produits de dégradation, la matrice, etc. Elle renvoie à une notion d'identification c'est-à-dire de vérification de l'identité de la substance analysée.

- **Linéarité** : capacité à obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration en substance(s) à étudier dans l'échantillon à analyser et dans l'intervalle de mesures considérées
- **Fidélité** : degré de dispersion (ou étroitesse de l'accord) existant entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène (solution témoin) dans les conditions expérimentales décrites dans la technique. Elle regroupe la répétabilité et la reproductibilité. Les résultats peuvent être exprimés par le coefficient de variation ( $CV = 100 \times \text{écart-type} / \text{moyenne}$ ).
  - **Répétabilité** : essai de la même grandeur, effectués dans des conditions aussi stables que possible et à de courts intervalles de temps, par un même opérateur, dans un même laboratoire. Cela exprime la variabilité minimale, c'est-à-dire intra-série.
  - **Reproductibilité** : essai effectué dans des conditions fortement variables, à des jours différents, dans différents laboratoires, avec des opérateurs différents et des équipements différents. Cela exprime la variabilité maximale, c'est-à-dire inter-laboratoire.
- **Justesse, exactitude** : étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée comme la valeur vraie ou la valeur de référence et la valeur moyenne obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois.
- **Précision** : contrairement à la fidélité qui est effectuée sur une solution témoin, l'étude de la précision est effectuée sur un échantillon de produit fini à analyser. Elle est réalisée par une série de dosage à partir d'un échantillon de produit à analyser.
- **Robustesse** : capacité à rendre des résultats exacts en présence de faibles changements des conditions expérimentales susceptibles de se produire dans l'utilisation de cette procédure.

- **Seuil de détection** : plus petite quantité d'une substance à examiner pouvant être détectée dans un échantillon, mais non quantifiée comme valeur exacte.
- **Seuil de quantification** : plus petite quantité d'une substance à examiner pouvant être dosée dans un échantillon avec une fidélité et une exactitude définie.

## **IX. Objectif**

### **Objectif principal :**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les performances du dispositif Drugcam<sup>®</sup>. Nous devons tout d'abord vérifier que le dispositif Drugcam<sup>®</sup> fonctionne comme prévu sur toute la gamme d'exploitation (QO) puis qu'il fonctionne correctement en condition réelle d'utilisation (QP).

### **Objectifs secondaires :**

On évaluera l'impact de l'implantation de ce dispositif sur la pratique courante :

- Evaluation du temps de préparation
- Evaluation du délai de mise à disposition aux services des préparations de cytotoxiques
- Evaluation du ressenti des préparateurs

## **X. Matériel et méthode**

Les points critiques lors de l'utilisation de Drugcam<sup>®</sup> sont la reconnaissance du produit et du volume. On va donc vérifier la capacité de Drugcam<sup>®</sup> à fournir une information correcte.

## **X.1. Vérification des performances de Drugcam<sup>®</sup> sur notre gamme d'exploitation**

Des modules sont disponibles dans Drugcam<sup>®</sup> Control pour faire des tests. Il y a un module flacon qui permet de passer en série des flacons et un module seringue.

### **X.1.1. Reconnaissance des flacons**

La reconnaissance du flacon de produit et du volume peut être considérée comme de l'identification. Nous pouvons alors considérer que l'on cherche à avoir une bonne spécificité.

Nous voulons être sûrs que le flacon reconnu par Drugcam<sup>®</sup> soit le bon flacon.

Nous allons donc évaluer la spécificité, la sensibilité et l'exactitude de Drugcam<sup>®</sup> pour les spécialités que l'on a au livret (52,53).

#### **Spécificité :**

Nous voulons qu'un message d'erreur soit présent lorsqu'un flacon inapproprié est présenté à la caméra. Pour évaluer la spécificité d'un flacon, on passe devant le détecteur 50 flacons d'une autre spécialité que celle dont on cherche à évaluer la spécificité. La spécificité correspond donc au rapport des vrais négatifs (VN) sur les vrais négatifs plus les faux positifs (FP).

#### **Sensibilité :**

Nous voulons que Drugcam<sup>®</sup> reconnaisse et accepte le flacon lorsque le bon flacon est présenté à la caméra. Pour évaluer la sensibilité d'un flacon : on passe devant le détecteur 50 fois le flacon de la spécialité dont on cherche à évaluer la sensibilité. La sensibilité correspond au rapport des vrais positifs (VP) sur les vrais positifs plus les faux négatifs (FN).

#### **Exactitude :**

L'exactitude correspond au degré de concordance entre la valeur de la méthode obtenue et la valeur de référence ou la valeur considérée comme véritable par convention. Ici, on considère

que la valeur de référence est celle obtenue par visualisation humaine. L'exactitude correspond au rapport entre les vrais positifs et négatifs sur les vrais positifs, négatifs et faux positifs et négatifs.

### **Choix des spécialités à évaluer prioritairement :**

Actuellement, le Centre Hospitalier de La Rochelle utilise en routine Drugcam<sup>®</sup>. L'Institut Paoli Calmette et le Centre Hospitalier du Havre testent le dispositif. La base de données des flacons est donc déjà alimentée par ces 3 centres. On pourra donc choisir d'évaluer prioritairement les spécialités qui n'ont pas été paramétrées et utilisées par ces centres utilisateurs.

La liste des produits à évaluer prioritairement doit être établie pour prendre en compte les différents cas de figure possibles.

Elle devra comporter des solutions prêtes à l'emploi et en poudre, des solutions colorées, des spécialités qui se conservent au réfrigérateur et à température ambiante.

Des spécialités volontairement similaires seront choisies pour se mettre dans une situation du pire cas possible. Par exemple, l'Herceptin<sup>®</sup> intraveineux et sous cutanée ou encore le Velcade<sup>®</sup> qui ressemble fortement à un flacon d'essai clinique.

#### **X.1.2. Reconnaissance des volumes**

Le module seringue permet pour chaque graduation de la seringue d'obtenir la valeur reconnue par Drugcam<sup>®</sup> (54).

Pour chaque seringue que nous avons en marché, nous allons tester les extrêmes de la seringue (volume minimum et maximum) et une valeur moyenne. Nous devons également tester la reconnaissance avec des solutions colorées (rouge, bleu, jaune) pour mimer les solutions d'anthracyclines, de mitoxantrone et de méthotrexate qui peuvent être source de mauvaise reconnaissance.

Chaque position du piston sera testée 30 fois.

On pourra ainsi évaluer la répétabilité c'est-à-dire le degré de dispersion qui existe entre cette série de mesure et qui sera exprimée par le coefficient de variation (en pourcentage) qui correspond à l'écart type sur la moyenne des réponses multiplié par 100.

On pourra aussi évaluer la justesse qui correspond à l'étroitesse de l'accord entre la valeur vraie et la valeur moyenne trouvée. Elle est exprimée par l'écart entre la valeur moyenne trouvée expérimentalement ( $M_{\text{exp}}$ ) et la valeur exacte ( $M$ ).

## **X.2. Vérification des performances de Drugcam<sup>®</sup> en pratique courante**

### **X.2.1. Vérification de la reconnaissance des flacons et des volumes en routine**

Pour vérifier les performances de Drugcam<sup>®</sup> en pratique courante, nous allons évaluer la sensibilité et la spécificité globale de Drugcam<sup>®</sup>.

#### **Déroulement de l'évaluation :**

Dans notre cas, la méthode de référence est le double contrôle visuel. La reconnaissance de flacon et de volume par visualisation humaine permet une reconnaissance fiable.

Nous prendrons consécutivement toutes les préparations à réaliser qui ont été envoyées vers le poste de travail Drugcam<sup>®</sup>.

➔ *Le fait de prendre consécutivement toutes les préparations permet d'éviter un biais de sélection.*

Pour chaque préparation, la reconnaissance des flacons et des volumes sera effectuée par visualisation humaine puis par Drugcam<sup>®</sup> sans action corrective en cas d'erreur détectée par visualisation humaine.

➔ *La méthode Drugcam<sup>®</sup> ne risque pas d'être influencée par la réponse précédente. On obtient un résultat sous la forme conforme / non conforme et il n'y a pas*



*d'interprétation humaine. La seule action humaine sera celle de récupérer les données. Le choix de cet ordre de validation permet d'éviter le risque d'avoir un préparateur influencé par la réponse de Drugcam®.*

La réponse associée à la visualisation humaine sera notée sous forme conforme / non conforme sur la fiche de fabrication papier et la réponse de Drugcam® sera également notée par le préparateur sur la deuxième partie de la fiche de fabrication

➔ *Les deux résultats seront indépendants.*

Le temps de recueil sera de deux mois.

Une étude sur la détection des erreurs par double contrôle visuel a été réalisée en amont au sein de notre unité. Seules les erreurs susceptibles d'être détectées par Drugcam® ont été prises en compte ce qui correspond à 10 erreurs sur les 4230 préparations effectuées soit 0,2%.

La pharmacie du Centre Hospitalier de La Rochelle utilise Drugcam® en routine et a fait un premier bilan après 8 mois d'utilisation (80). Pour 2140 préparations réalisées, trois erreurs de volume ont été arrêtées ainsi qu'une erreur de flacon ce qui correspond aussi à 0.2% d'erreurs.

Notre unité produit en moyenne 140 préparations par jour.

➔ *Avec une montée en charge progressive et en admettant que 50% des préparations soient réalisées avec Drugcam® les premiers temps, un temps de recueil de 2 mois permettrait de détecter environ 6 erreurs.*

**Tableau V : Déroulement et recueil de l'évaluation des performances de Drugcam®**

	Méthode	Résultat		Méthode	Résultat
<b>Validation de flacon</b>	DCV	Conforme : +	<b>Validation de volume</b>	DCV	Conforme : +
		Non conforme : -			Non conforme : -
	Drugcam®	Conforme : +		Drugcam®	Conforme : +
		Non conforme : -			Non conforme : -

**Tableau VI : Interprétation prévisible des résultats**

Drugcam® = Méthode à valider		Conforme : +	Non conforme : -	
Reconnaissance visuelle = Méthode de référence	<b>Conforme : +</b>	<b>VP</b>	<b>FN</b>	Sensibilité : VP / (VP+ FN)
	<b>Non conforme : -</b>	<b>FP</b>	<b>VN</b>	Spécificité : VN/ (VN +FP)

L'inattention peut entraîner des erreurs pour la reconnaissance des flacons et des volumes. En pratique courante, les erreurs susceptibles d'être commises par le manipulateur sont sécurisées grâce à un double contrôle visuel. Aucune étude ne retrouve de taux de sensibilité et de spécificité associé au double contrôle visuel. Pour plus de sécurité, et pour pallier au risque associé à une erreur d'inattention même avec double contrôle visuel, nous avons décidé de procéder à une 3<sup>ème</sup> visualisation par une tierce personne grâce à la séquence vidéo enregistrant un plan large de la préparation. Ceci permet de réaliser cette étape au calme en s'affranchissant de l'urgence et des distractions associées à une activité de routine parfois intense. L'ensemble des préparations sera donc visualisé *a posteriori*.

Cela permettra d'analyser les causes de faux positifs et faux négatifs. A priori un faux négatif provient d'un problème de sensibilité de Drugcam<sup>®</sup> mais on peut également avancer l'hypothèse d'une erreur non détectée par le double contrôle visuel mais qui l'est par Drugcam<sup>®</sup>. Un faux positif peut provenir d'un problème de spécificité de Drugcam<sup>®</sup> ou d'une erreur liée au double contrôle visuel.

D'après les résultats publiés par l'équipe de La Rochelle, la spécificité est excellente ce qui est rassurant puisque c'est l'étape la plus critique (52). En effet, un mauvais flacon ne doit pas être accepté comme étant correct. La sensibilité est parfois un peu plus faible, ce qui entraîne le risque de se retrouver avec un faux négatif. Concernant les volumes, l'écart entre le volume détecté et le volume réel ne sort pas de l'intervalle d'erreur toléré (conventionnellement plus ou moins 5%) (54).

### X.2.2. Vérification des erreurs engendrées par Drugcam<sup>®</sup>

Il est nécessaire d'organiser un recueil des erreurs engendrées par Drugcam<sup>®</sup>. Cette étape est particulièrement importante les premiers mois d'utilisation d'une nouvelle technologie.

Actuellement, les erreurs détectées dans l'unité sont recueillies informatiquement sur le site intranet de l'unité. Lors de la création d'un nouvel élément, plusieurs items sont proposés en fonction du type d'erreur et l'on pourra rajouter un item « Drugcam<sup>®</sup> ».

Une des craintes associée à cette méthode concerne un problème potentiel au niveau de l'interface entre Cristal-Link et Drugcam<sup>®</sup> qui engendrerait une erreur au niveau de la séquence de préparation.

## X.3. Evaluation de l'impact sur le temps

La problématique du temps d'attente des patients, principalement en hôpital de jour est essentielle.

Notre unité a évalué du 22 au 26 avril 2013 sur 299 préparations destinées à l'hôpital de jour d'onco-hématologie, le temps moyen de mise à disposition des préparations cytotoxiques. Les préparations sous-cutanées et les bolus et diffuseur portable de 5-fluorouracile ont été exclus.

La moyenne globale de mise à disposition entre le feu vert médical et la libération pharmaceutique est de 43 minutes. De façon prévisible, cette étude montrait une augmentation du délai de mise à disposition jusqu'à 48 minutes entre 9 heures et midi, horaire où le nombre de préparation est le plus important.

L'implantation d'une nouvelle méthode de contrôle ne doit pas impacter significativement ce délai au risque de désorganiser l'hôpital de jour d'onco-hématologie.

### X.3.1. Evaluation de l'impact sur le temps de préparation

La méthode Drugcam<sup>®</sup> ajoute nécessairement au temps de préparation, le temps de détection des flacons et des volumes et de positionnement des différents éléments devant la caméra. L'entreprise Eureka avance l'argument selon lequel ce temps est négligeable et n'influence pas le temps de préparation. Le temps de préparation actuel nécessite parfois également des temps d'attente au moment du double contrôle visuel. Le préparateur responsable du double contrôle est parfois occupé par l'emballage des préparations ou par de la logistique comme le remplissage de la stérilisation. Le préparateur s'occupe prioritairement du double contrôle visuel mais ce temps d'attente existe également.

Nous évaluerons ce critère en réalisant une étude avant-après. Les temps de préparation devront être chronométrés par une même personne et selon la même méthode sur 100 préparations avant l'installation de Drugcam<sup>®</sup> puis après. Le chronomètre sera déclenché lorsque le préparateur se saisit du plateau pour commencer une préparation et le chronomètre sera stoppé lorsque la préparation est libérée dans le toboggan de l'isolateur.

L'analyse de la différence entre les deux temps se fera par un test de comparaison de deux moyennes observées.

### X.3.2. Evaluation de l'impact sur le délai de mise à disposition globale

Drugcam<sup>®</sup> est susceptible d'influencer le temps de préparation mais il entraîne également des changements au niveau de la validation pharmaceutique. Le pharmacien doit envoyer volontairement les préparations validées vers Drugcam<sup>®</sup>. Il doit aussi utiliser le module Drugcam<sup>®</sup> Control pour libérer les préparations.

Il faudra donc réaliser une extraction informatique de l'heure du feu vert médical et de l'heure de libération pharmaceutique sur une durée d'un mois avant la mise en place de Drugcam® puis après pour évaluer son impact. L'analyse de la différence entre les deux temps se fera par un test de comparaison de deux moyennes observées.

#### **X.4. Evaluation du ressenti des préparateurs**

L'implantation d'une nouvelle technique entraîne forcément des changements sur l'organisation du travail et dans notre cas les préparateurs sont les premiers impactés par la mise en place d'une méthode de contrôle en cours de fabrication. Nous avons voulu évaluer la perception que les préparateurs avaient de cette méthode de contrôle. Il sera intéressant lors de la mise en place d'évaluer le ressenti des préparateurs après utilisation.

Pour cela nous avons rédigé deux auto-questionnaires. Ces deux questionnaires (annexe 1 et 2) ont été relus et corrigés par 4 pharmaciens et 2 internes en pharmacie pour s'assurer de leur clarté.

Le premier questionnaire a été distribué sous format papier aux 9 préparateurs de l'unité. En même temps que le questionnaire, les préparateurs ont reçu une feuille récapitulant les informations principales sur Drugcam®.

## **XI. Résultats préliminaires**

### **XI.1. Etude préliminaire sur les erreurs de préparation détectées par double contrôle visuel**

Nous n'avions aucune idée du taux et du type d'erreurs de préparation détectées et ainsi évitées au sein de notre unité grâce au double contrôle visuel.

#### **XI.1.1. Méthode**

Nous avons organisé le recueil exhaustif des erreurs de préparation détectées pendant 4 semaines (du 12 novembre au 22 décembre 2014).

Une feuille de recueil (annexe 3) a été mise à disposition des préparateurs et des pharmaciens de l'unité.

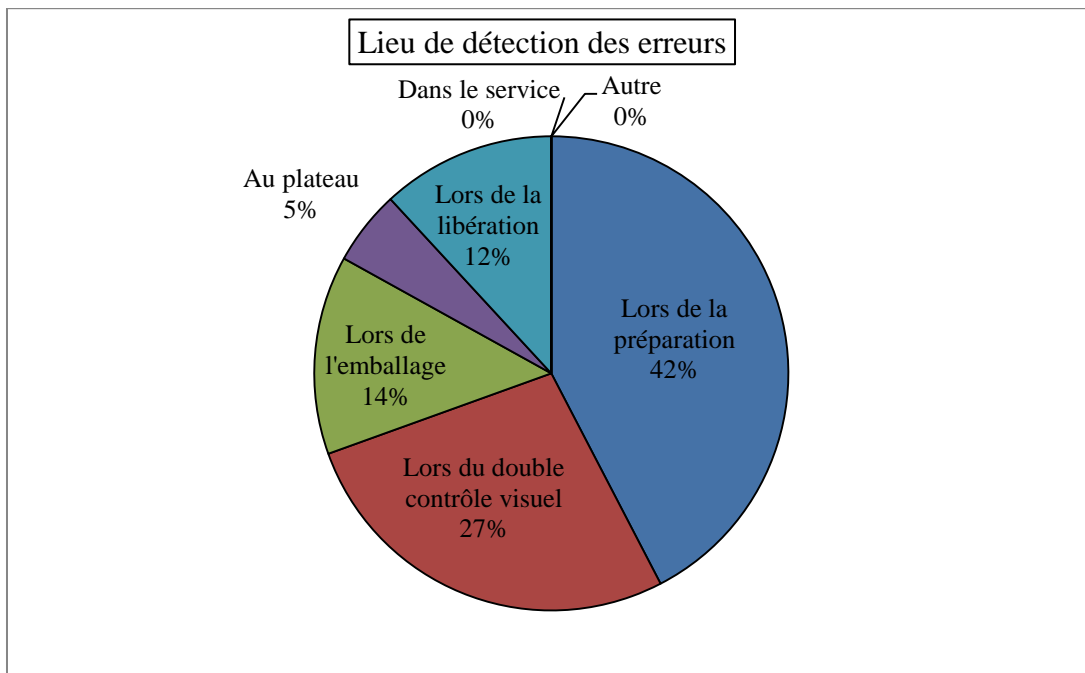
Elle comprend des items tels que la liste des lieux de détection (préparation du plateau, manipulation, vérification, emballage, libération) et des types d'erreurs possibles (nature et volume pour le principe actif, le solvant de reconstitution, de dilution, les étiquettes, les perfuseurs).

### XI.1.2. Résultat

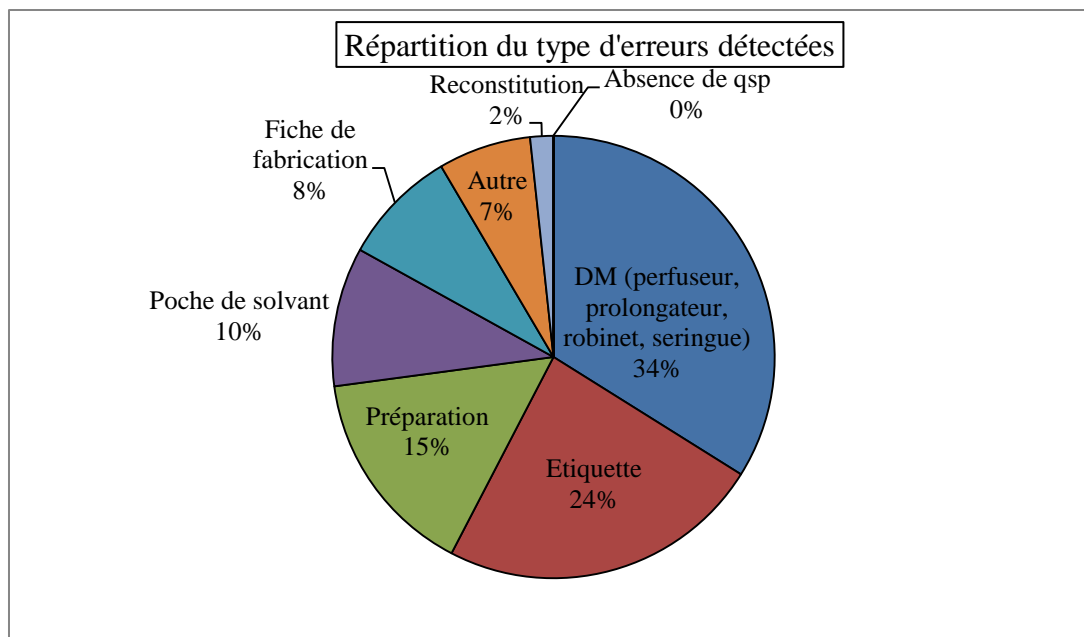
Au total, 59 erreurs ont été détectées sur 4230 préparations (1,4% d'erreurs).

Aucune erreur n'a eu d'impact sur le patient et aucune n'a été détectée par un service de soin.

La figure 11 reprend les différents lieux de détection des erreurs au cours du recueil et la figure 12 le type d'erreurs détectées.



**Figure 11 : Lieu de détection des erreurs**



**Figure 12 : Répartition du type d'erreurs détectées**

**Tableau VII : Répartition du type d'erreurs détectées en fonction du lieu de détection**

Lieu de détection / Type d'erreurs détectées	Au plateau	Lors de la préparation	Lors du double contrôle visuel	Lors de l'emballage	Lors de la libération	Total général
Autre	1	2			1	4
DM (perfuseur, prolongateur, robinet, seringue)		8	6	2	4	20
Etiquette autre		1	1	3		5
Etiquette Vf		5		3	1	9
Fiche de fabrication	2	2			1	5
Poche de solvant solvant		4	1			5
Poche de solvant volume			1			1
Préparation produit		1				1
Préparation volume prélevé		2	6			8
Reconstitution volume			1			1
<b>Total général</b>	<b>3</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>59</b>

**Tableau VIII : Tableau récapitulatif du nombre d'erreurs pour chaque type d'erreurs**

Catégorie d'erreurs	Type d'erreurs	Nombre d'erreurs	Pourcentage
Fiche de fabrication	Fiche de fabrication	5	0,08
Reconstitution	Reconstitution autre	0	0
	Reconstitution solvant	0	0
	Reconstitution volume	1	0,02
	<b>Sous Total</b>	<b>1</b>	<b>0,02</b>
Préparation	Préparation produit	1	0,02
	Préparation volume prélevé	8	0,14
	Préparation autre	0	0
	<b>Sous Total</b>	<b>9</b>	<b>0,16</b>
Poche de solvant	Poche de solvant solvant	5	0,08
	Poche de solvant volume	1	0,02
	Poche de solvant autre	0	0
	<b>Sous Total</b>	<b>6</b>	<b>0,10</b>
Absence de qsp	Absence de qsp	<b>0</b>	<b>0</b>
Etiquette	Etiquette: conservation	0	0
	Etiquette: date de peremption	0	0
	Etiquette: volume final	9	0,15
	Etiquette: autre	5	0,08
	<b>Sous Total</b>	<b>14</b>	<b>0,23</b>
DM (perfuseur, prolongateur, robinet, seringue)	DM (perfuseur, prolongateur, robinet, seringue)	<b>20</b>	<b>0,34</b>
Autre	Autre	<b>4</b>	<b>0,07</b>

Drugcam<sup>®</sup> détecte les erreurs de produit et les erreurs de volume. On a alors 10 erreurs sur 4230 préparations ce qui correspond à 0,2% d'erreurs.

### XI.1.3. Discussion

Notre pourcentage d'erreur est cohérent avec les données de la littérature puisque l'incidence des erreurs de préparation varie de 0,2 à 4% (1,6,7).

Les erreurs les plus critiques sont un mauvais flacon de principe actif sélectionné et un mauvais volume prélevé, une erreur sur le solvant de dilution, des inversions d'étiquettes et des erreurs sur les fiches de fabrication.



Les erreurs de préparation sont principalement quantitatives (erreur de volume) et non pas qualitatives (mauvais choix de principe actif) ce qui correspond à ce que l'on retrouve dans la littérature.

Une erreur de solvant peut en dernier lieu être détectée lors de la libération par le pharmacien ou par l'infirmière dans le service.

Une erreur sur la fiche de fabrication peut être détectée par les préparateurs ou lors de la libération. Nos fiches de fabrication sont informatisées mais les erreurs sont toutes survenues suite à un ajout manuscrit.

Une erreur sur le choix du principe actif, sur le volume de principe actif prélevé ou une inversion d'étiquettes entre deux préparations ne pourra pas être détectée lors de la libération ou dans le service.

## **XI.2. Evaluation de l'impact sur le temps de préparation**

Nous avons chronométré le temps de préparation pendant 2 jours et sur 100 préparations.

La moyenne obtenue est de 2 minutes et 36 secondes pour un minimum de 48 secondes et un maximum de 11 minutes. Le minimum correspond à une préparation d'irinotecan dans une poche de 250 mL de NaCl 0,9%. Le maximum correspond à une préparation de bendamustine dans une poche de 500 mL de NaCl 0,9%. La bendamustine se présentait sous la forme de 7 flacons à reconstituer.

Le nombre de préparations observées est similaire pour tous les préparateurs (20% chacun environ).

La répartition (poche 73%, seringue pour pousse seringue électrique (PSE) 7%, seringue 10%, diffuseur portable 10%) est cohérente avec la répartition quotidienne des préparations.

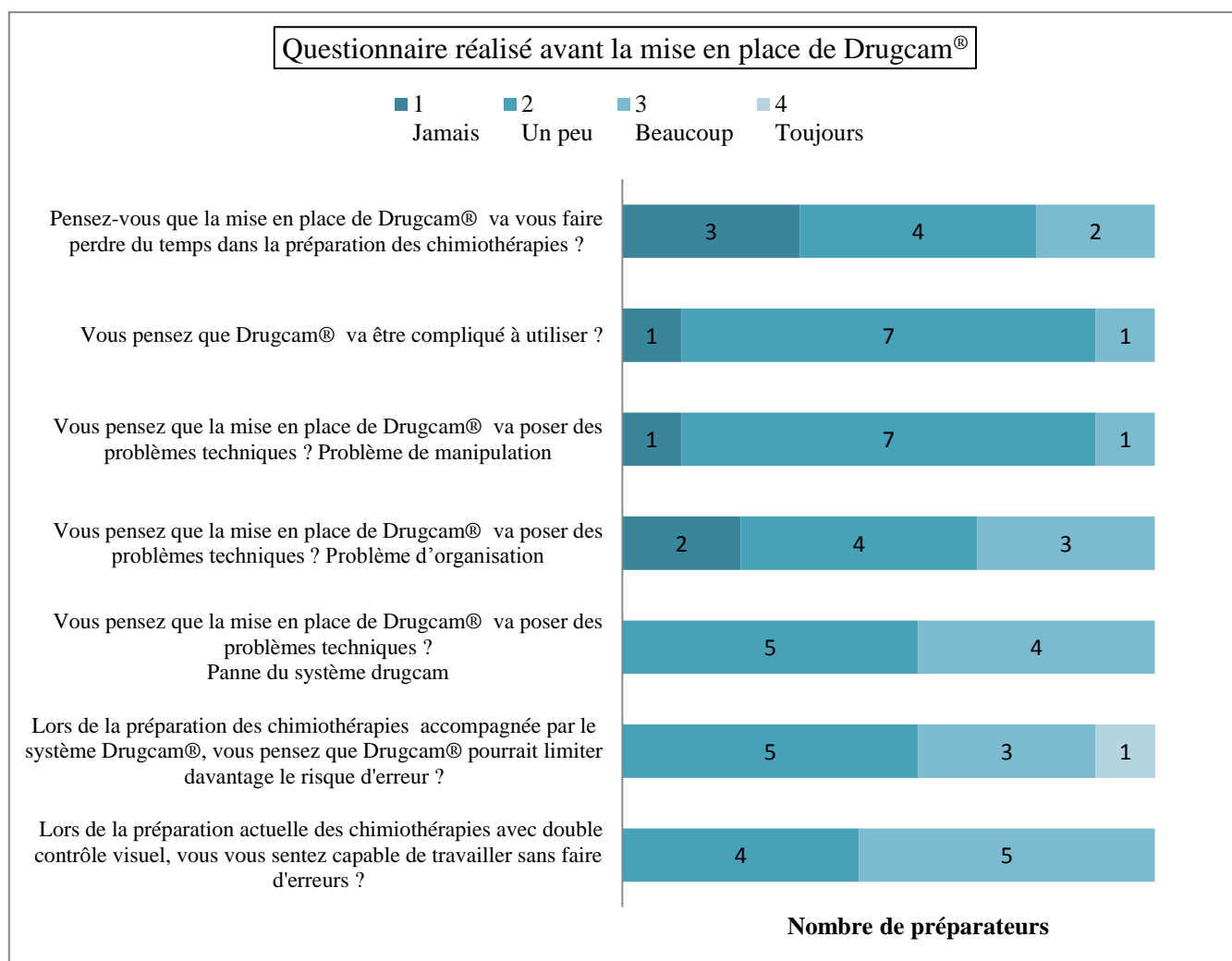
**Tableau IX : Répartition des préparations chronométrées par préparateur et par type de préparation**

Le 1er chiffre correspond au nombre de préparation, le 2ème entre parenthèse au temps en minute.

	Poche	PSE	Diffuseur portable	Seringue	Nombre de préparations chronométrées
Préparateur 1	7	0	1	2	<b>10 (4)</b>
Préparateur 2	14	1	0	2	<b>17 (2)</b>
Préparateur 3	16	0	3	1	<b>20 (2)</b>
Préparateur 4	16	0	0	5	<b>21 (3)</b>
Préparateur 5	10	3	3	0	<b>16 (3)</b>
Préparateur 6	10	3	3	0	<b>16 (2)</b>
<b>Nombre de préparations chronométrées</b>	<b>73 (2)</b>	<b>7 (2)</b>	<b>10 (4)</b>	<b>10 (3)</b>	<b>100 (3)</b>

### XI.3. Evaluation du ressenti des préparateurs

Tous les préparateurs ont répondu au questionnaire.



**Figure 13 : Résultats du premier questionnaire sur le ressenti des préparateurs**

Les questions sont regroupées en 3 thèmes principaux qui sont l'impact de cette méthode de contrôle sur le temps de préparation, l'acquisition de la technique (complexité, organisation, problème de manipulation ou de panne) et la capacité de travailler sans faire d'erreur et l'impact de Drugcam® sur les erreurs.

Sept préparateurs sur 9 pensent que Drugcam<sup>®</sup> ne va « jamais » ou « un peu » leur faire perdre du temps lors de la préparation des chimiothérapies. Il n'y a donc pas de crainte vis-à-vis de l'impact de Drugcam<sup>®</sup> sur le temps de préparation.

Les préparateurs sont plutôt confiants sur l'utilisation de Drugcam<sup>®</sup>. La majorité pense que Drugcam<sup>®</sup> ne va pas être compliqué à utiliser, ne va pas poser de problème d'organisation ou de manipulation. La crainte principale est plutôt liée aux pannes du système (4 préparateurs pensent qu'il y en aura beaucoup).

Enfin, concernant l'intérêt sur la sécurisation du processus de préparation des chimiothérapies, les différences entre préparateurs sont plus perceptibles.

Cinq préparateurs sur 9 se sentent « beaucoup » capable de travailler sans faire d'erreur tandis que 4 se sentent seulement « un peu » capable de travailler sans faire d'erreur.

Cinq préparateurs pensent que Drugcam<sup>®</sup> pourra « un peu » limiter les erreurs, 3 « beaucoup » et 1 « toujours ».

L'étude menée sur la détection des erreurs et le fait de recueillir pendant 1 mois toutes erreurs détectées a probablement participé à la prise de conscience des erreurs et de l'intérêt potentiel de Drugcam<sup>®</sup>.

Trois commentaires ont été ajoutés :

- « En général, les erreurs commises sont des erreurs de perfuseurs ou de poches donc les risques seront peu limités par Drugcam<sup>®</sup>. L'utilisation de Drugcam<sup>®</sup> sera une question d'habitude. »
- « Dans la question E, je pense qu'au début il nous faudra plus de temps. »
- « Tout ce qui est des problèmes techniques et surtout d'organisation, ce sera surtout les premières semaines suite à l'installation »

Il ressort de ces commentaires que les préparateurs sont conscients qu'il y aura un temps nécessaire à l'acquisition et à la prise en main de cette nouvelle technologie.

Le premier commentaire montre également la compréhension globale du fonctionnement de Drugcam<sup>®</sup> et du fait que cela ne détecte pas les erreurs de perfuseurs qui sont majoritaires mais qui n'ont pas de conséquences graves sur le patient en termes de toxicité ou d'effet indésirable.

## Discussion

Le processus de préparation des chimiothérapies est un processus complexe et à risque pour le patient du fait de la marge thérapeutique étroite de ces médicaments. Des défaillances de ce circuit peuvent avoir un impact sur le patient que ce soit en termes d'effets indésirables ou d'inefficacité thérapeutique (1,2). La règle des 5 B (administrer le Bon médicament, à la Bonne dose, pour le Bon patient, avec la Bonne voie d'administration et au Bon moment) doit être respectée (81). Le contrôle de la préparation est un outil incontournable de cette sécurisation. Actuellement, au CHU de Grenoble, un double contrôle visuel est effectué au niveau des étapes de préparation des chimiothérapies.

L'étude que nous avons réalisée sur les erreurs de préparation a permis de détecter 59 erreurs pour 4230 préparations (1,4%). Ce taux est cohérent avec les données retrouvées dans la littérature (1,6,7). Cependant, la détection des erreurs dépend de la capacité des préparateurs et des pharmaciens à la détecter. Ce taux est donc surement sous-estimé. Des facteurs humains comme les défauts d'attention dus à la fatigue ou aux interruptions de tâches peuvent modifier la qualité des contrôles. Ces facteurs sont particulièrement impliqués du fait du caractère répétitif des tâches et de l'augmentation importante de l'activité. Enfin, en cas de doute de la part du médecin sur l'injection qui a été faite à un patient, nous sommes dans l'impossibilité de prouver avec certitude le contenu de la préparation qui a été réalisée. La notion de traçabilité est donc manquante dans notre organisation.

La première partie de ce travail a permis de faire le point sur les méthodes de contrôle existantes. Après avoir recensé les différentes méthodes de contrôles disponibles sur le marché à l'heure actuelle et en fonction de notre organisation, notre choix s'est arrêté sur le dispositif Drugcam<sup>®</sup> que nous avons ensuite détaillé avec ses avantages et inconvénients.

Le dispositif vidéo-informatique Drugcam<sup>®</sup> allie plusieurs des points qui nous paraissent essentiels. Tout d'abord, l'enregistrement des vidéos des séquences de préparation permet d'assurer la traçabilité de la préparation ce qui est essentiel d'un point de vue médico-légal. Ensuite, cette solution associe la dématérialisation de la fiche de fabrication à la reconnaissance des flacons de cytotoxique et des volumes prélevés. La détection d'une erreur

est bloquante pour la poursuite du scénario de préparation. Cette solution est similaire dans son fonctionnement à une étape de visualisation humaine mais l'automatisation de cette étape permet de s'affranchir des défauts d'inattention ou de la fatigue inhérente à toute activité humaine. Drugcam<sup>®</sup> reconnaît l'ensemble des flacons de produit et les volumes. Il n'y a donc pas de problème de reconnaissance de différentes molécules de la même classe thérapeutique comme avec les méthodes de dosage analytique. De plus, il n'y a pas de manque de précision en termes de reconnaissance sur les petits volumes, avantage indéniable pour notre activité de préparation pédiatrique. Cette solution paraît suffisamment flexible dans son fonctionnement en routine pour ne pas impacter de façon trop importante l'organisation de la préparation ou gêner le préparateur dans sa manipulation. Une période de formation est évidemment nécessaire mais le délai d'acquisition et de prise en main du dispositif semble être moins important qu'avec les autres méthodes de contrôle. De plus, son fonctionnement se fait sans effectif supplémentaire que ce soit préparateurs ou pharmaciens. Il s'intègre au processus de préparation et permet de valider la préparation sans prélèvement d'échantillon. La correction des erreurs se fait au moment de leur survenue ce qui limite également les coûts en cas de non-conformité. La préparation n'a pas besoin d'être refaite puisque l'erreur est corrigée immédiatement.

Certaines limites associées à ce choix sont tout de même à prendre en compte. La préparation finale n'est pas dosée. Les méthodes de contrôle analytique sont les seules qui peuvent détecter un problème de concentration du à une erreur de manipulation récurrente. En revanche, l'archivage des films vidéo pendant 1 an permet quand même d'analyser les gestes des préparateurs pour détecter des déviations dans leurs pratiques. Le point crucial de la mise en place de cette méthode de contrôle réside dans l'interfaçage entre le logiciel de prescription des chimiothérapies et le logiciel de reconnaissance de Drugcam<sup>®</sup>. Une implication du service informatique est donc essentielle pour réaliser l'interfaçage qui est assez chronophage. Les directions du CHU de Grenoble et des Hospices Civiles de Lyon ont décidé de regrouper les services informatiques pour développer un nouveau logiciel, Easily. Ce projet est actuellement la priorité et le développement de l'interface a été reporté pour être réalisé directement avec le nouveau logiciel.

La suite de ce travail a permis de conclure à la faisabilité de la mise en place de Drugcam<sup>®</sup> puis de rédiger un protocole d'évaluation complet. Il permettra d'évaluer les performances du dispositif mais également d'évaluer son impact de façon plus globale. En effet, il est prévu d'évaluer les répercussions sur le délai de mise à disposition des préparations aux services et sur le ressenti des préparateurs.

La solution vidéo-informatique Drugcam<sup>®</sup> est actuellement la seule méthode de contrôle qui couple une caméra avec un logiciel de reconnaissance. Tous les autres systèmes basés sur l'utilisation de caméra fonctionnent uniquement avec la prise de photographies ou l'enregistrement de vidéos. L'automatisation de la reconnaissance des étapes critiques rentre complètement dans la logique actuelle d'informatisation et d'automatisation des tâches d'une unité de production. Cette solution est novatrice. A notre connaissance, les études l'évaluant sont très peu nombreuses et très peu ont été réalisées en condition réelle d'utilisation (52,54,80). Dans ce contexte, la qualification doit être extrêmement rigoureuse et la suppression éventuelle du double contrôle visuel ne pourra se faire qu'après validation de la méthode. Dans un premier temps, on s'attend à ce que cette solution soit au moins aussi efficace que le double contrôle visuel humain effectué par un deuxième préparateur. L'analyse des erreurs détectées par Drugcam<sup>®</sup> sur le long terme permettra de comparer le taux d'erreurs avec celui retrouvé dans la littérature et éventuellement de démontrer une supériorité par rapport au double contrôle visuel en arrêtant des erreurs non détectées jusqu'à maintenant.

Ce travail permet donc de se lancer dans l'acquisition de ce dispositif sereinement et de ne pas changer les pratiques d'un processus sensible sans avoir effectué un travail fiable de validation en amont.



MÉMOIRE SOUTENU PAR: Amandine GRAVE

TITRE : ETUDE DE FAISABILITE DE LA MISE EN PLACE DE LA SOLUTION VIDEO-INFORMATIQUE DRUGCAM® POUR LE CONTROLE DE LA PREPARATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

### Conclusion

Les chimiothérapies ont un index thérapeutique étroit et une forte toxicité. Les erreurs médicamenteuses associées à cette classe thérapeutique peuvent avoir des conséquences graves sur les patients que ce soit en termes d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique. La préparation des chimiothérapies est donc un processus à risque pour le patient. Plusieurs études ont décrit les erreurs de préparation associées aux chimiothérapies et on retrouve généralement un taux d'erreur qui va jusqu'à 4 %. Ce taux était d'ailleurs de 1,4% au sein de notre unité. Le contrôle de la préparation des cytotoxiques injectables que ce soit en cours de processus ou sur le produit fini s'impose de plus en plus comme un outil de sécurisation incontournable.

L'objectif de ce travail était donc de présenter les différentes solutions existantes sur le marché à l'heure actuelle pour le contrôle de la préparation des chimiothérapies avec leurs avantages et inconvénients et les raisons qui ont engendré le choix de la solution vidéo-informatique Drugcam® au CHU de Grenoble. La présentation de l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques et de son fonctionnement associé à la présentation de Drugcam® a ensuite permis de conclure à la faisabilité de la mise en place de cette solution. Tout équipement devant être validé avant utilisation, ce travail propose un protocole de qualification et d'évaluation complet de la solution vidéo-informatique Drugcam®. Les perspectives d'un tel projet sont de cerner les impacts de cette nouvelle technologie sur la sécurisation du processus de préparation mais aussi sur d'autres critères comme l'impact sur le délai de mise à disposition des préparations aux services de soins.

Cette étude a néanmoins montré que la mise en place de ce dispositif ne dépend pas uniquement de l'équipe pharmaceutique. La réalisation de l'interface informatique entre le logiciel de Drugcam<sup>®</sup> et le logiciel de préparation de l'URCC constitue une importante et indispensable partie du travail à effectuer en amont qui nécessite l'implication totale du service informatique dans ce projet. Une étude de faisabilité concernant la partie interfaçage doit donc également être mise en œuvre par le service informatique en collaboration avec l'équipe du logiciel Drugcam<sup>®</sup>. Ce prérequis est indispensable avant toute acquisition de ce dispositif.

(\*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER

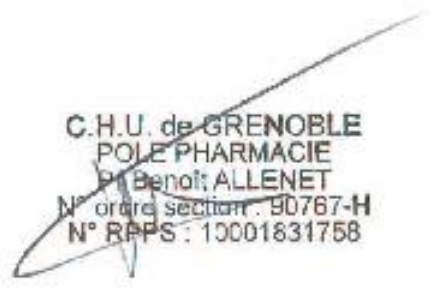
(\*) Grenoble, le 31/08/2015



(\*) LE DOYEN


(\*) C. RIBIOT



C.H.U. de GRENOBLE  
POLE PHARMACIE  
Dr Benoit ALLENET  
N° ordre section : 90767-H  
N° RPPS : 10001831758

(\*) LE PRESIDENT DE THESE

(\*) Professeur

## Références bibliographiques

1. Ranchon F, Salles G, Spath H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 2011;11:478.
2. Fyhr A, Akselsson R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs: Medication errors cytotoxic drugs. *Eur J Cancer Care*. 2012;21(5):606–13.
3. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson MC, Tissot E. Dictionnaire Français de l'erreur médicamenteuse. Société Française de Pharmacie Clinique; 2006.
4. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1409–16.
5. Bubalo J, Warden BA, Wiegel JJ, Nishida T, Handel E, Svoboda LM, et al. Does applying technology throughout the medication use process improve patient safety with antineoplastics? *J Oncol Pharm Pract*. 2014;20(6):445–60.
6. Gruwez B, Penaud J-F, Lecante V, Lopez I, Dauphin A. Exemple d'analyse de processus de fabrication en pharmacotechnie hospitalière. *J Pharm Clin*. 2001;20(3):145–8.
7. Martin F, Legat C, Coutet J, Bracco-Nolin C-H, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C, et al. Maîtrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance qualité. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Dec 1;91(12):972–6.
8. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. *J.O.R.F*, 24 août 2005: 2005-1023.
9. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Préparation. *JORF*. 2007.
10. Connor TH, DeBord DG, MacKenzie BA, O'Callaghan JP, Trout DB. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2014. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health; 2014.

11. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(19):1835–41.
12. Markert A, Thierry V, Kleber M, Behrens M, Engelhardt M. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: Strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer.* 2009;124(3):722–8.
13. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, et al. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer.* 2005;104(11):2477–83.
14. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(8):904–12.
15. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *Can Med Assoc J.* 2008;178(1):42–8.
16. Sarfati L, Ranchon F, Vantard N, Schwiertz V, Gauthier N, He S, et al. SIMMEON-Prep study: SIMulation of Medication Errors in ONcology: prevention of antineoplastic preparation errors. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(1):55–62.
17. Watt S, Antier D, Jacques V, Grassin J. Validation et mise en place d'un nouveau programme de contrôle-qualité des cytotoxiques reconstitués en unité centralisée. *J Pharm Clin.* 2002;21(3):179–82.
18. Borget I, Laville I, Paci A, Michiels S, Mercier L, Desmaris R, et al. Application of an acceptance sampling plan for post-production quality control of chemotherapeutic batches in an hospital pharmacy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;64(1):92–8.
19. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(5):1213–20.
20. Chouquet T, Morand K, Benoît G. Mise en place du contrôle analytique des préparations de chimiothérapies injectables de faible volume. Congrès GERPAC (Hyères; 2014).

21. Bonan B, Martelli N, Berhoun M, Maestroni M-L, Havard L, Prognon P. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care*. 2009;21(1):44–50.
22. Ponsele M, Nicolas N, Clémence C, Mougeot M. Élaboration du plan de gestion des risques de la préparation des cytotoxiques à l'UCPC des Hôpitaux Privés de Metz. Congrès GERPAC (La Grande Motte; 2012).
23. White R, Cassano-Piche A, Fields A, Cheng R, Easty A. Intravenous chemotherapy preparation errors: Patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study. *J Oncol Pharm Pract*. 2014;20(1):40–6.
24. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *Qual Saf Health Care*. 2010;qshc.2009.034751.
25. Taxonomy of Medication Errors. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). <http://www.nccmerp.org/> (consulté le 23 août 2015)
26. Kohler D, Montello M, Goldspiel B, DeChristoforo R, Huntley C, High J, et al. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002;59:1648–68.
27. Legat C, Limat S, Coutet J, D'attoma F, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C. Impact économique de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux. *J Pharm Clin*. 2003;22(4):181–5.
28. Leboucher G, Serratrice F, Bertholle V, Thore L, Bost M. Evaluation de la contamination par le platine d'une unité centralisée de préparation des médicaments cytotoxiques. *Bull Cancer*. 2002;89(11):949–55.
29. Augry F, Ravaud P, Lopez I, Letellier D, Iltis A, Bouscary D, et al. Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques : étude prospective de 5 000 ordonnances. *J Pharm Clin*. 1998;17(1):20–4.

30. Meisenberg BR, Wright RR, Brady-Copertino CJ. Reduction in chemotherapy order errors with computerized physician order entry. *J Oncol Pract.* 2014;10(1):e5–9.
31. Carrez L. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques Eléments de réponse par une étude de simulation [Thèse d'exercice: Pharmacie]. Université de Genève; 2013.
32. Seibert HH, Maddox RR, Flynn EA, Williams CK. Effect of barcode technology with electronic medication administration record on medication accuracy rates. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(3):209–18.
33. Marx K, Stoudenmire LL, Kalen B. M. Publication of pediatric and neonatal articles in the pharmacy literature from 2000 to 2010. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(7):571–2.
34. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care.* 2006;18(1):9–16.
35. Gestion des risques et protocoles de coopération (Article 51 Loi HPST). Guide de l'HAS; Février 2012.
36. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Guide de l'HAS; Mars 2012.
37. Pelus E, Dellanegra M, Charlety D, Magnin N, Petit N, Meylan I. Unité de préparation centralisée des cytotoxiques : de la mise en place à l'assurance-qualité. *J Pharm Clin.* 1998;17(2):97–102.
38. Descout J, Grignon C, Coulon S, Dauphin A. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français. Congrès GERPAC (Presqu'île de Giens; 2011).
39. Facchinetti NJ, Campbell GM, Jones DP. Evaluating dispensing error detection rates in a hospital pharmacy. *Med Care.* 1999;37(1):39–43.
40. Dawson D, Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature.* 1997;388(6639):235–235.

41. Gaba DM, Howard SK. Fatigue among clinicians and the safety of patients. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1249–55.
42. Stefl ME. To Err is Human: Building a Safer Health System in 1999. *Front Health Serv Manage*. 2001;18(1):1–2.
43. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B, et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? *Biomed Pharmacother*. 2011;65(1):17–21.
44. Computer Aided Therapy for Oncology. Cato<sup>®</sup>. <http://www.cato.eu/fr/home.html> (consulté le 23 août 2015)
45. Lebel D, Thibault M, Bussièrès J-F. Asynchronous Validation and Documentation of Sterile Compounding in a Hospital Pharmacy. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63(4):323–7.
46. Lebel D, Ponton M, Racine M-C, Bussièrès J-F. Application pratique de la télépharmacie pour les préparations stériles de médicaments. *Pharmactuel*. 2008;41(1):44–7.
47. O’Neal BC, Worden JC, Couldry RJ. Telepharmacy and bar-code technology in an i.v. chemotherapy admixture area. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(13):1211–7.
48. Moniz TT, Chu S, Tom C, Lutz P, Arnold A, Gura KM, et al. Sterile product compounding using an i.v. compounding workflow management system at a pediatric hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(15):1311–7.
49. Les caméras prennent le relai. *Le moniteur HOSPITALIER* n°207; 2008.
50. Le Franc B, Chauvet P, Griesemann E, Cante J. Evaluation de la faisabilité d’un contrôle libérateur des préparations de cytotoxiques par capture vidéo. Congrès GERPAC; Presqu’île de Giens; 2009.
51. Le Franc B, Dalifard B, Griesemann E, Cante J. L’enregistrement vidéo pour le contrôle de qualité des préparations de cytotoxiques. Congrès: GERPAC; Presqu’île de Giens; 2010.

52. Dalifard B, Dermu M, Le Franc B, Griesemann E, Cante J. Reconnaissance des flacons d'Erbitux®, de Cisplatine et de Navelbine® par analyse vidéo : Validation en conditions réelles de l'identification des flacons. Congrès: GERPAC; La Grande Motte; 2012.
53. Chourbagi A, Delbary E, Dalifard B, Le Franc B, Cante J. Reconnaissance des flacons de cytotoxiques par analyse vidéo : validation en conditions réelles. Congrès: Hopipharm; Reims; 2015.
54. Tron C, Bedoucha A, Dalifard B, Le Franc B, Cante J. Validation de la détection des volumes de seringues par vidéocapture: application à la seringue de 10 mL. Congrès: Hopipharm; Lyon; 2013.
55. Vaubourdolle M. Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques. Malmaison: Éd. Wolters Kluwer; 2007.
56. Rouessac F, Rouessac A, Cruché D, Duverger-Arfulso C, Martel A, Férey G, et al. Analyse chimique. Paris: Dunod; 2009.
57. Vogel AI, Mendham J, Toullec J, Mottet M. Analyse chimique quantitative de Vogel. Bruxelles: De Boeck; 2006.
58. Bourget P, Paci A, Rey J-B, Mercier L, Demirdjian S. Contribution of high-performance thin-layer chromatography to a pharmaceutical quality assurance programme in a hospital chemotherapy manufacturing unit. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003;56(3):445–51.
59. Gravel E, Bourget P, Mercier L, Paci A. Fluorescence detection combined with either HPLC or HPTLC for pharmaceutical quality control in a hospital chemotherapy production unit: Application to camptothecin derivatives. *J Pharm Biomed Anal.* 2005;39(3–4):581–6.
60. Bouligand J, Paci A, Mercier L, Vassal G, Bourget P. High-performance thin-layer chromatography with a derivatization procedure, a suitable method for the identification and the quantitation of busulfan in various pharmaceutical products. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;34(3):525–30.



61. Paci A, Mercier L, Bourget P. Identification and quantitation of antineoplastic compounds in chemotherapeutic infusion bags by use of HPTLC: application to the vinca-alkaloids. *J Pharm Biomed Anal.* 2003;30(5):1603–10.
62. Bouligand J, Storme T, Laville I, Mercier L, Oberlin O, Vassal G, et al. Quality control and stability study using HPTLC: applications to cyclophosphamide in various pharmaceutical products. *J Pharm Biomed Anal.* 2005;38(1):180–5.
63. Paci A, Borget I, Mercier L, Azar Y, Desmaris RP, Bourget P. Safety and quality assurance of chemotherapeutic preparations in a hospital production unit: Acceptance sampling plan and economic impact. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(2):163–70.
64. Blain S. Analyse par injection en flux continu (FIA). 2006. <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/chromatographie-et-techniques-separatives-42385210/analyse-par-injection-en-flux-continu-fia-p1510/> (Consulté le 23 août 2015)
65. Havard L, Bonan B, Huen JM, Roche Y, Prognon P. Le contrôle de qualité en unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques : mythe ou réalité? *STP Pharma Prat.* 2005;15(2):148–60.
66. Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2014.
67. Basuyau F, Brunelle P. Comparaison de deux mesures physiques rapides pour le contrôle de la dose des préparations injectables de médicaments anticancéreux avant administration : application au 5-fluorouracile. *J Pharm Clin.* 2000;19(1):5–9.
68. Kuzzay M, Maire A, Antier D. Avantages et limites d'une analyse IRTF-UV. Congrès: GERPAC; Presqu'île de Giens; 2009.
69. Dziopa F, Galy G, Bauler S, Vincent B, Crochon S, Tall ML, et al. A quantitative and qualitative method to control chemotherapeutic preparations by Fourier transform infrared-ultraviolet spectrophotometry. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(2):121–9.

70. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M. Contrôle rapide et fiable des préparations de chimiothérapies à base d'anticorps monoclonaux à l'aide de l'automate Multispec<sup>®</sup>. *Ann Pharm Fr.* 2010;68(3):163–77.
71. Cassard B, Bourget P, Rozenn C, Prognon P. La Spectroscopie Raman, une solution ultra-rapide et non destructrice pour le Contrôle de Qualité Analytique des solutions injectables; application aux oxazaphosphorines. Congrès: GERPAC; Presqu'île de Giens; 2009.
72. Bourget P, Amin A, Moriceau A, Cassard B, Vidal F, Clement R. La Spectroscopie Raman (SR): un nouvel outil adapté au contrôle de qualité analytique des préparations injectables en milieu de soins. Comparaison de la SR aux techniques CLHP et UV/visible-IRTF appliquée à la classe des anthracyclines en cancérologie. *Pathol Biol.* 2012;60(6):369–79.
73. Barin B, Fayad N, Rochard S, Baumgartner P. Spectre RAMAN : premier pas vers une méthode simple (sans échantillon, sans destruction) de contrôle des préparations d'anticancéreux ? Congrès: GERPAC; Presqu'île de Giens; 2010.
74. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Lagarce F. Comparison of Raman spectroscopy vs. high performance liquid chromatography for quality control of complex therapeutic objects: Model of elastomeric portable pumps filled with a fluorouracil solution. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;91:176–84.
75. Hé S. Le contrôle des préparations d'anticancéreux. 2013;Le moniteur HOSPITALIER(258):19–29.
76. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Troude P, Baillet-Guffroy A. The contribution of Raman spectroscopy to the analytical quality control of cytotoxic drugs in a hospital environment: Eliminating the exposure risks for staff members and their work environment. *Int J Pharm.* 2014;470(1-2):70–6.
77. Un système vidéo pour sécuriser la préparation des chimiothérapies à l'hôpital. [http://www.directohopital.com/story.php?story=1608&jeton=alWUytSXA2XPetXnntzeXwco8ciSN2zbsvn7S4KVp\\_MzU9ardMAYchxOt3kXKO64mjFHK-2AB6eGdbKrJswj4g..#ixzz3VBtCJcZ9](http://www.directohopital.com/story.php?story=1608&jeton=alWUytSXA2XPetXnntzeXwco8ciSN2zbsvn7S4KVp_MzU9ardMAYchxOt3kXKO64mjFHK-2AB6eGdbKrJswj4g..#ixzz3VBtCJcZ9) (consulté le 23 août 2015)

78. EurekaM. <http://www.eurekam.fr/fr/>(consulté le 23 août 2015)
79. Gouvernement du Canada SC. Q2A: Texte concernant la validation des méthodes d'analyse [Internet]. 1999 [cited 2015 Mar 12]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q2a-fra.php#SPECIFICITE>
80. Dalifard B, Laplace M, Blancher C, Le Franc B, Cadeac M. Sécuriser la préparation des chimiothérapies anticancéreuses injectables : quel bilan après la fabrication de 2140 préparations vidéo-contrôlées ? Congrès Hopipharm; Reims; 2015.
81. Guide Outils sécurisation Autoévaluation Administration médicaments partie 2 Mettre en Oeuvre. HAS, 2011;

## Annexes

### **Annexe 1 : Questionnaire réalisé avant la mise en place de Drugcam<sup>®</sup>**

**Ce questionnaire a pour but d'évaluer la perception que vous avez de votre travail et des répercussions que va avoir la mise en place du système de contrôle vidéo Drugcam<sup>®</sup>.**

Répondez à chaque question en entourant, à côté de chaque phrase, le chiffre qui traduit le mieux ce que vous pensez :

1                      2                      3                      4  
Jamais              Un peu              Beaucoup              Toujours

1. Lors de la préparation actuelle des chimiothérapies avec double contrôle visuel, vous vous sentez capable de travailler sans faire d'erreurs ?

1      2      3      4

2. Lors de la préparation des chimiothérapies accompagnée par le système Drugcam<sup>®</sup>, vous pensez que Drugcam<sup>®</sup> pourrait limiter davantage le risque d'erreur ?

1      2      3      4

3. Vous pensez que la mise en place de Drugcam<sup>®</sup> va poser des problèmes techniques ?

a. Panne du système drugcam<sup>®</sup>

1      2      3      4

b. Problème d'organisation

1      2      3      4

c. Problème de manipulation

1      2      3      4

4. Vous pensez que Drugcam<sup>®</sup> va être compliqué à utiliser ?

1      2      3      4

5. Pensez-vous que la mise en place de Drugcam<sup>®</sup> va vous faire perdre du temps dans la préparation des chimiothérapies ?

1      2      3      4

Commentaire :

## **Annexe 2 : Questionnaire réalisé après la mise en place de Drugcam<sup>®</sup>**

**Ce questionnaire a pour but d'évaluer la perception que vous avez de votre travail, des répercussions qu'a eu la mise en place du système de vidéo-surveillance Drugcam<sup>®</sup> et de votre satisfaction sur ce dispositif.**

Répondez à chaque question en entourant, à côté de chaque phrase, le chiffre qui traduit le mieux ce que vous pensez :

1	2	3	4
Jamais	Un peu	Beaucoup	Toujours

1. Lors de la préparation actuelle des chimiothérapies, vous vous sentez en général capable de travailler sans faire d'erreurs ?

1      2      3      4

2. Lors de la préparation des chimiothérapies, vous sentez que Drugcam<sup>®</sup> limite le risque d'erreur ?

1      2      3      4

3. Vous pensez que la mise en place de Drugcam<sup>®</sup> pose des problèmes techniques ?

1      2      3      4

4. Vous pensez que Drugcam<sup>®</sup> est compliqué à utiliser ?

1      2      3      4

5. Vous pensez que la mise en place de Drugcam<sup>®</sup> vous fait perdre du temps dans la préparation des chimiothérapies ?

1      2      3      4

6. Vous pensez que le système de vidéo-surveillance Drugcam<sup>®</sup> est fiable ?

1      2      3      4

7. Vous avez le sentiment d'avoir été correctement formé à l'utilisation de Drugcam<sup>®</sup> ?

1      2      3      4

8. Vous pensez que Drugcam<sup>®</sup> améliore la prise en charge des patients ?

1      2      3      4

9. Globalement, vous êtes satisfait(e) du système de vidéo-surveillance Drugcam<sup>®</sup> ?

1      2      3      4

Commentaire :

### Annexe 3 : Feuille de recueil des erreurs de préparations détectées

Patient :	Déclarant et poste de travail:
Date :	
Médicament et type de préparation :	
Fiche de fabrication :	<input type="checkbox"/> Papier <input type="checkbox"/> Informatique

<b>Lieu de détection de l'erreur :</b>
<input type="checkbox"/> Au plateau
<input type="checkbox"/> Lors de la préparation
<input type="checkbox"/> Lors du double contrôle visuel
<input type="checkbox"/> Lors de l'emballage
<input type="checkbox"/> Lors de la libération
<input type="checkbox"/> Dans le service

Type d'erreur :	Préciser :
<input type="checkbox"/> Fiche de fabrication :	
<input type="checkbox"/> Reconstitution	
<input type="checkbox"/> Solvant	
<input type="checkbox"/> Volume	
<input type="checkbox"/> Préparation	
<input type="checkbox"/> Produit	
<input type="checkbox"/> Volume prélevé	
<input type="checkbox"/> Poche de solvant	
<input type="checkbox"/> Solvant	
<input type="checkbox"/> Volume	
<input type="checkbox"/> Absence de qsp	
<input type="checkbox"/> Etiquette :	
<input type="checkbox"/> Conservation	
<input type="checkbox"/> Date de péremption	
<input type="checkbox"/> Vf	
<input type="checkbox"/> DM (perfuseur, prolongateur, robinet, seringue...)	
<input type="checkbox"/> Autre (préciser)	



# Serment des Apothicairez

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

