



**HAL**  
open science

# Contrôle vidéo des préparations de chimiothérapie par le dispositif Drugcam® : analyse rétrospective sur trois ans à l'Institut Paoli-Calmettes, centre régional de lutte contre le cancer de Marseille

Marine Floutier

## ► To cite this version:

Marine Floutier. Contrôle vidéo des préparations de chimiothérapie par le dispositif Drugcam® : analyse rétrospective sur trois ans à l'Institut Paoli-Calmettes, centre régional de lutte contre le cancer de Marseille. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02973319

**HAL Id: dumas-02973319**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02973319v1>**

Submitted on 21 Oct 2020

**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.

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 16 Octobre 2020

Par Mme FLOUTIER Marine  
Née le 23 décembre 1991

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**CONTRÔLE VIDÉO DES PRÉPARATIONS DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR LE  
DISPOSITIF DRUGCAM® : ANALYSE RÉTROSPECTIVE SUR TROIS ANS À  
L'INSTITUT PAOLI-CALMETTES, CENTRE RÉGIONAL DE LUTTE CONTRE LE  
CANCER DE MARSEILLE**

----oOo----

**JURY :**

Président: Pr Pascal RATHELOT

Membres: Dr Frédéric BENIZRI

Dr Emmanuelle FOUGEREAU

Pr Sophie LANCELOT

Dr Jérôme GRASSI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

**ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**  
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES.  
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS  
AUTEURS. »

# REMERCIEMENTS

## **A mon Président de Jury,**

*Professeur Pascal Rathelot*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,  
Pour vos enseignements durant mon internat,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A mon Directeur de thèse,**

*Docteur Frédéric Benizri,*

Je te remercie énormément pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de m'encadrer sur ce sujet de thèse.  
Je te remercie pour ta participation, ton implication, ton expertise et pour la disponibilité que tu as apporté à ce travail. Je t'en suis très reconnaissante.  
Merci aussi pour tout ce que tu m'as appris durant le stage.  
Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi

## **Aux membres du jury,**

*Docteur Emmanuelle Fougereau,*

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.  
Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé dans votre service et de m'avoir permis de réaliser cette thèse. Merci pour tous vos conseils.  
Veuillez trouver ici mon profond respect

*Docteur Sophie Lancelot*

Je vous remercie sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, et de participer à ce jury.

*Docteur Jérôme Grassi,*

Merci énormément pour avoir accepté, avec grand intérêt, de participer à ce jury de thèse, c'est un honneur pour moi.  
Je te remercie de m'avoir si bien accueillie sur l'île de beauté durant le stage, pour tous tes conseils et ta confiance.

***Aux professionnels hospitaliers que j'ai croisés,***

A tous les pharmaciens avec qui j'ai eu la chance de travailler durant mon internat, je vous remercie infiniment pour tout ce que vous avez pu m'apporter.

Merci à tous les préparateurs, médecins, infirmiers qui m'ont entourée et permis d'apprendre tout au long de mon internat.

*Les hôpitaux de Marseille (APHM) :* Merci Martine Charbit, Bertrand Pourroy, Sophie Gensollen, Raphaëlle Fanciullino. Merci de m'avoir encadrée au sein de vos services et de m'avoir fait partager vos expériences.

*L'Hôpital de Castelluccio :* Merci à toute l'équipe pour tout ce que j'ai appris durant ces 6 mois, pour votre accueil chaleureux et pour m'avoir indiqué les plus beaux endroits Corse à visiter. Merci aux pharmaciens pour vos conseils précieux et merci aux préparatrices pour votre travail dans la joie et la bonne humeur. Vous êtes une équipe formidable.

*La polyclinique du Parc RAMBAUD Aix en Provence :* Claire Lavisse, Sofia et Oriane, merci pour m'avoir appris le fonctionnement d'une clinique privée, votre accueil et pour ces 6 mois très agréables. Merci à tous les préparateurs.

*L'Hôpital de Sainte-Justine- Montréal :* Merci à toute la « gang » de Jean-François Bussières, de m'avoir permis de vivre une expérience exceptionnelle au Canada ainsi que de découvrir un autre système de santé. Je vous suis reconnaissante de m'avoir si bien accueillie et permis de publier ces travaux.

*L'Institut Paoli-Calmettes :* A l'équipe de l'IPC, sans qui je n'aurai pas pu réaliser cette thèse, pour tout ce que vous m'avez appris pendant ce stage passionnant et très enrichissant. Je vous en remercie infiniment. Malgré un stage très prenant et perturbé par la pandémie COVID, cela reste l'un de mes préférés. Merci à Mélanie (élue meilleure assistante), Céline, Floriane et Vanessa pour vos aides précieuses et votre soutien. Un grand merci à tous les préparateurs, vous êtes supers, merci à la fois pour votre collaboration à la réalisation de cette thèse et pour votre sympathie.

*CHU Nîmes :* A toute l'équipe de Jean-Marie Kinowski, accueillante et bienveillante, merci pour tous ce que vous m'avez appris durant ces 5 mois de stage et merci de me faire confiance pour rester encore avec vous pour la suite de l'aventure.

***A tous mes co-internes, mes amis et ma famille, pour leurs soutiens durant toutes ces études, je vous en suis extrêmement reconnaissante.***

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>PARTIE I : Généralités .....</b>	<b>8</b>
<b>A- Cadre réglementaire.....</b>	<b>8</b>
<b>B- Le circuit des Chimiothérapies.....</b>	<b>10</b>
1- Etape du circuit .....	10
2-Erreurs médicamenteuses autour des chimiothérapies .....	13
3-Analyse des risques .....	15
<b>C- Les différents systèmes de contrôle utilisés :.....</b>	<b>17</b>
1-Les contrôles en cours de production .....	18
1.1-Contrôle Visuel .....	18
1.2-Contrôle Gravimétrique .....	19
2-Les contrôles post-production .....	20
2.1-Le double contrôle par vidéo ou photographie : Télésurveillance.....	20
2.2-Contrôle Analytique.....	21
<b>D- Circuit des chimiothérapies à l'IPC.....</b>	<b>29</b>

1-Spécificité du circuit à l'IPC .....	29
2-Présentation du fonctionnement de DrugCam® :.....	34
3- Chronologie de l'installation de DrugCam® à l'IPC .....	38
4-Exemples pratiques et descriptions des scénarios : .....	38
<b>PARTIE II : Evaluation du système à l'Institut Paoli-Calmettes.....</b>	<b>43</b>
<b>A- Analyse de la méthode de contrôle des préparations .....</b>	<b>43</b>
1- Type de préparation .....	43
2- Evaluation des temps de préparation : .....	44
2.1- Temps global au cours des 3ans : .....	44
2.2- Temps par préparateur : .....	44
2.3- Temps par type de préparation :.....	45
3-Evaluation des Temps de libération.....	51
4- Evaluation des Faux Négatifs (FN) .....	51
5-Evaluation de l'utilisation du mode manuel .....	52
7- Discussion.....	57
<b>B- Evaluation des erreurs et gestion des risques .....</b>	<b>63</b>
1-Analyse des Non Conformités .....	63
1.1-Méthode d'évaluation .....	63
1.2-Résultats .....	64
2- Gestion des risques .....	80
2.1-Méthode d'évaluation .....	80

2.2- Résultats .....	86
3- Discussion.....	94
<b>C- Evaluation des pratiques.....</b>	<b>98</b>
1-Evaluation des pratiques professionnelles .....	98
1.1-Méthode .....	98
1.2- Résultat .....	99
2-Retour d'expériences .....	100
3-Discussion.....	102
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>116</b>

# LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMDE : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Nationale de Santé

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHR : Centre Hospitalier Régional

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CSP : Code de la Santé Publique

DC : DrugCam®

DCI : Dénomination Commune Internationale

DS : Dose Standard

ETP : Equivalent temps plein

MPUP : Matières Premières à Usage Pharmaceutique

PAE : Prêt à l'emploi

LYO : Lyophilisat

PUI : Pharmacie à usage intérieur

IDE : Infirmier(e) diplômé(e) d'état

IPC : Institut Paoli-Calmettes

IV : Intraveineuse

UDJ : Unité de Jour

URC : Unité de Reconstitution des Chimiothérapies

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

SC : Sous-cutanée

ZAC : Zone en Atmosphère Contrôlée

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Différents états d'une prescription sur le logiciel Chimio® durant les étapes de sa préparation.....	11
Figure 2: Différentes étapes du circuit du médicament. Exemple sur un circuit flux tendu ....	11
Figure 3: Les méthodes de contrôle .....	17
Figure 4: Contrôle gravimétrique avec le logiciel CATO.....	19
Figure 5: Principe de fonctionnement du CLHP .....	24
Figure 6: Check-list dématérialisée. Exemple pour l'Epirubicine .....	30
Figure 7: Plan de la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de l'IPC.....	33
Figure 8: Positionnement des caméras DrugCam® sur un isolateur.....	34
Figure 9: Lien entre les modules du dispositif DrugCam® et le système d'information du circuit des chimiothérapies.....	36
Figure 10: Ecran du Module Assist.....	37
Figure 11: Ecran du module Control.....	37
Figure 12: Décomposition des scénarios.....	42
Figure 13: Nombre de préparations réparties par type en fonction des années (0=Essai clinique ; N= non essai clinique).....	43
Figure 14: Temps moyen de préparation.....	44
Figure 15: Temps moyen de préparation par préparateur et par an .....	45
Figure 16: Pourcentage de type de molécules en fonction de la durée moyenne de préparation .....	46
Figure 17: Temps de préparation des flacons lyophilisés par an .....	48
Figure 18: Temps de préparation des flacons prêts à l'emploi par an .....	48

Figure 19: Evolution du nombre total de préparations et du nombre de préparations avec des traces manuelles de mars 2018 à décembre 2019 .....	53
Figure 20: Taux des flacons présentés en manuel pour le Fluorouracile, la Cytrabine, l'Irinotecan, le Trastuzumab et la Vincristine durant l'année 2019 (%).....	55
Figure 21: Taux des flacons présentés en manuel pour la Trabectidine, le Melphalan, l'Arsenic et la Dacarbazine durant l'année 2019 (%).....	55
Figure 22: Répartition des non conformités de Août 2017 à 2019 .....	65
Figure 23: Pourcentage du nombre de non-conformités en fonction du nombre de préparations par types de processus d'aout 2017 à décembre 2019 .....	66
Figure 24: Arrêt des non conformités .....	66
Figure 25: Répartition de l'erreur sur le non-respect du scénario.....	68
Figure 26: Répartition de l'erreur sur le solvant ou le dispositif .....	72
Figure 27: Répartition de l'erreur de flacon .....	74
Figure 28: Répartition de l'erreur de volume de solvant (ajout ou purge) .....	76
Figure 29: Répartition de l'erreur de volume de reconstitution.....	77
Figure 30: Répartition de l'erreur de volume de Principe Actif $\geq 5\%$ .....	78
Figure 31: Répartition de l'erreur de volume de Principe Actif $< 5\%$ . .....	79
Figure 32: Répartition globale des classes de criticité .....	87
Figure 33: Répartition des étapes du processus par classe de criticité.....	87
Figure 34: Résultats du questionnaire sur le dispositif DrugCam® aux PPH .....	101

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Résultats des temps de préparation pour les 10 molécules les plus utilisées sous forme PAE.....	49
Tableau 2: Résultats des temps de préparation pour les 10 molécules sous forme Lyophilisat (LYO).....	50
Tableau 3: Exemple de taux de présentation de flacon en manuel .....	54
Tableau 4: Proportion des préparations présentant des seringues en manuel par DCI .....	56
Tableau 5: Nombre de non-conformités par type de défaillance et par année.....	65
Tableau 6: Répartition des arrêts des Non-conformités détruites .....	67
Tableau 7: Echelle de cotation de Détection.....	82
Tableau 8: Echelle de cotation de Gravité .....	82
Tableau 9: Echelle de cotation de Vraisemblance .....	83
Tableau 10: Echelle de criticité et référentiel de décision .....	84
Tableau 11: Matrice de criticité .....	85
Tableau 12: AMDEC Criticité à "risque fort" (C3) .....	91
Tableau 13: AMDEC Criticité à "risque modéré" (C2) .....	92
Tableau 14: AMDEC Criticité à "risque modéré" (C2) - Suite.....	93
Tableau 15: Résultats de l'évaluation des préparateurs. (NA= non attribuable).....	99

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1: Contrôle par le module DC Control d'une préparation de Carboplatine.....	116
Annexe 2: Grille d'évaluation des préparateurs.....	118
Annexe 3: Questionnaire aux Préparateurs en Pharmacie .....	119
Annexe 4: Charte des 10 principes « fondamentaux » d'une préparation de chimiothérapie	120
Annexe 5: Tableau AMDEC global avant action d'amélioration.....	121

# INTRODUCTION

Depuis des décennies, nous observons une augmentation significative du nombre de patients atteints de cancer dans le monde. En France métropolitaine, il est estimé 382 000 nouveaux cas de cancers toute localisation confondue en 2018 par l'Institut National du Cancer(1) (177 400 chez la femme et 204 600 chez l'homme). Le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes tandis que pour les hommes il s'agit du cancer de la prostate. Si le nombre de décès reste conséquent et est estimé à 157 400 en 2018 dont 67 800 chez la femme et 89 600 chez l'homme, un fait encourageant ressort de cette étude : la baisse du taux de mortalité par cancer entre 2010 et 2018, une baisse de 0.7% par an chez les femmes et 2% par an chez les hommes. Ce recul de la mortalité peut s'expliquer notamment par l'avancée des techniques de dépistage et de leurs précocités entraînant une prise en charge à des stades précoces de la maladie. Ainsi que par les progrès de la recherche permettant l'arrivée de nouvelles molécules (immunothérapie, thérapies ciblées) et des protocoles de plus en plus personnalisés. De ce fait, de plus en plus de patients se présentent dans les services d'oncologie et de radiothérapie d'établissements publics ou privés. (2).

La prise en charge en oncologie est un processus complexe faisant intervenir de nombreux acteurs et des molécules à haut risques iatrogènes. La sécurisation du circuit des chimiothérapies, de la prescription à l'administration est un enjeu majeur pour les établissements de santé car le risque d'erreurs médicamenteuses y est important et doit être évité. Une erreur médicamenteuse est le fait "au cours du processus de soins impliquant un médicament, d'omettre ou de réaliser non intentionnellement un acte qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient"(3). L'erreur médicamenteuse peut survenir à chaque étape de la chaîne de soins de la prescription à l'administration. Parmi les erreurs médicamenteuses, les erreurs de préparation de chimiothérapie peuvent être dramatiques si l'erreur n'est pas arrêtée avant l'administration. Des études ont décrit les erreurs de préparation associées aux chimiothérapies et elles retrouvent des taux d'erreurs allant de 0,2 à 3,6% (4-7). L'enjeu d'un contrôle efficace des préparations des chimiothérapies, que ce soit en cours de préparation ou sur le produit fini, est majeur.

Depuis les années 80, la fabrication des chimiothérapies est centralisée dans les pharmacies à usage intérieur et est sous la responsabilité du pharmacien(8). Des moyens de contrôles sont développés afin d'améliorer la production et la qualité des préparations. Parmi les différentes méthodes de contrôles utilisées soit en cours de production, soit en post production, il existe la technologie DrugCam® qui permet d'allier les deux. En effet le dispositif DrugCam® est une technologie de contrôle innovante permettant une vérification automatique de toutes les étapes critiques de préparation à la fois en cours de production et en post production grâce au système d'enregistrement vidéo des préparations.

La pharmacie du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de l'Institut Paoli-Calmettes, en tant que centre beta testeur, est l'un des premiers centres à s'être doté de cette technologie. Dans une démarche de qualité, de gestion des risques et d'amélioration des pratiques et en application de l'article L.6111-2 du code de la santé publique(9), l'équipe pharmaceutique met en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques d'erreurs médicamenteuses liées notamment à la fabrication de chimiothérapies et à l'utilisation de ce nouveau dispositif .

La première partie de cette thèse présente les aspects réglementaires, les différentes étapes du circuit des chimiothérapies ainsi que les risques qui y sont associés et la description des différentes méthodes existantes de contrôle de préparation de chimiothérapie.

Dans la seconde partie, notre objectif consiste en une analyse rétrospective des préparations des chimiothérapies effectuées avec le dispositif de contrôle DrugCam® depuis sa mise en place au sein du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de l'Institut Paoli Calmette. Nous allons d'abord nous intéresser à une analyse générale de la méthode de contrôle des préparations. Une analyse de gestion des risques complète cette approche qualité afin de déterminer les risques résiduels avec les scénarios les plus critiques et les actions à mettre en œuvre. Enfin une évaluation des pratiques des préparateurs sera analysée dans un troisième temps.

# **PARTIE I : Généralités**

## **A- Cadre réglementaire**

Toute préparation de médicaments qu'elle soit magistrale, officinale ou hospitalière est soumise aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Cette réglementation est précisée dans l'article L.5121-5 du code de la santé publique(10).

Ces BPP sont recensées dans le *Guide des Bonnes Pratiques de préparation* (11) qui est publié par l'ANSM au journal officiel de la République Française Spécial du Ministère des Affaires sociales et de la Santé du 21/11/2007. Une révision de ces BPP est en cours et des modifications y sont apportées dans l'édition 2019 (12) (13) qui est actuellement en Enquête Publique.

La préparation de chimiothérapie est par conséquent soumise à ces règles et les BPP permettent d'encadrer la préparation tant sur la gestion des risques et la capacité d'assurer un système de qualité pharmaceutique que sur la réglementation des locaux et du personnel.

C'est le Pharmacien qui détient la responsabilité du respect de ces règles et qui prend la décision de la réalisation ou non d'une préparation.

La manipulation des produits cytotoxiques doit être effectuée en zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) au sein de la pharmacie à usage intérieur (PUI) des établissements de santé (8) (14). Ce sont des installations conçues pour maîtriser l'environnement des risques de contamination microbiologique et particulaire. L'élimination des déchets et matériels contaminés doit faire l'objet d'un circuit spécifique et de précautions particulières.

Le pharmacien est aussi responsable du contrôle des préparations de chimiothérapie. Les BNP décrivent plusieurs points de contrôle. Des précisions sont apportées dans le chapitre 5.43 et 5.46 de l'édition 2019 des BNP en Enquête Publique, sur le contrôle des matières premières : « La méthode de mesure des quantités de matières premières à usage pharmaceutique à mettre en œuvre est choisie en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer.[...] Lors de la réalisation de la préparation, l'identité de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, sont à vérifier soit indépendamment ou simultanément, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant. Ce contrôle peut être

réalisé par une deuxième personne qualifiée au sens du CSP, dans ce cas la vérification est réalisée au moment où les MPUP sont utilisées. Dans tous les cas, cette vérification est tracée dans le dossier de lot. »

Elles définissent le contrôle dans le chapitre 6 comme tel : « Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et leur analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération. L'ensemble garantit que les contrôles nécessaires et appropriés ont été bien effectués et que les MPUP, les articles de conditionnement et les préparations ne sont libérés qu'une fois que leur qualité a été jugée satisfaisante. ».

Concernant la libération des préparations, elle est placée aussi sous responsabilité pharmaceutique, elle est nécessaire car garant du respect des BPP engagées dans la préparation de la chimiothérapie comme le stipule le Chapitre 1.5.4 des BPP 2007 « Un pharmacien désigné de la pharmacie [...] est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées ».

Les recommandations de la SFPO déclarent qu'au vu du volume d'activité de certaines structures, les contrôles réalisés ne peuvent pas se reposer sur le double contrôle visuel et doivent utiliser d'autres techniques. « Recommandation N°14 : Compte-tenu du niveau d'activité, des modèles de process semi industrialisés et de sous-traitances souvent associées, le contrôle libératoire doit s'appuyer au maximum sur les nouvelles technologies gravimétriques, analytiques ou numériques. » Ceci en tenant compte des limites de chaque technologie (15).

En ce qui concerne l'utilisation des caméras et matériels informatiques dans la ZAC une précision est émise dans les BPP Edition 2019 Lignes directrices N°101 : « L'équipement métrologique, audiovisuel et informatique nécessaire à la vérification en cours de préparation (balance, caméra, moniteur, pédale...) est autorisé dans la ZAC sous certaines conditions.

Les appareils audiovisuels et informatiques permettant l'utilisation « mains libres », sont constitués de matériaux limitant l'émission de particules et présentant une surface lisse, non poreuse, nettoyable et résistante aux produits de nettoyage voire de stérilisation. »

Si les BPP définissent bien les exigences fondamentales relatives aux contrôles, elles n'exigent pas le type de méthode de contrôle à utiliser. C'est le pharmacien qui a le devoir en

se basant sur des référentiels existant de développer la ou les méthodes de contrôle les plus adaptées à ces préparations. Parmi ces référentiels, il y a notamment la pharmacopée européenne (10<sup>ème</sup> édition) (16–18) et la pharmacopée française (11<sup>ème</sup> éditions) (19), les normes AFNOR, les recommandations «Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique » (2<sup>ème</sup> édition) de la Société Française en Pharmacie Oncologique (SFPO) (15).

La réglementation de la préparation est plus spécifique lorsqu'il s'agit des préparations d'essais thérapeutiques. En effet les essais cliniques de médicaments en cancérologie sont nombreux et ils doivent être régis par les dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 et selon la réglementation en vigueur du CSP article L1124-1 (20). Elle stipule notamment que l'autorité compétente pour effectuer l'évaluation du suivi de la réglementation des essais cliniques est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et qu'elle notifie au promoteur l'autorisation ou non de l'essai clinique. De plus cet article précise que « La première administration d'un médicament à l'homme ne peut être effectuée que dans des lieux ayant été autorisés conformément au deuxième alinéa de l'article L. 1121-13. »

## **B- Le circuit des Chimiothérapies**

### **1- Etape du circuit**

La première étape est la prescription de la chimiothérapie par le médecin après analyse du dossier du patient, de ses données morphologiques et de ses résultats biologiques récents.

La prescription est effectuée sur un logiciel spécifique de prescription de chimiothérapie (Ex avec le logiciel CHIMIO®). Celui-ci regroupe l'ensemble des protocoles de chimiothérapie validé au sein de l'établissement. La validation de ces protocoles se fait de manière pluridisciplinaire en suivant les recommandations en vigueur.

Ce logiciel permet de suivre l'état de la chimiothérapie tout au long du circuit du médicament de sa **prescription**, sa **validation**, sa **préparation**, sa **dispensation** et enfin son **administration** au patient. La prescription va changer « d'état » dans le logiciel au fur et à mesure de son avancement.

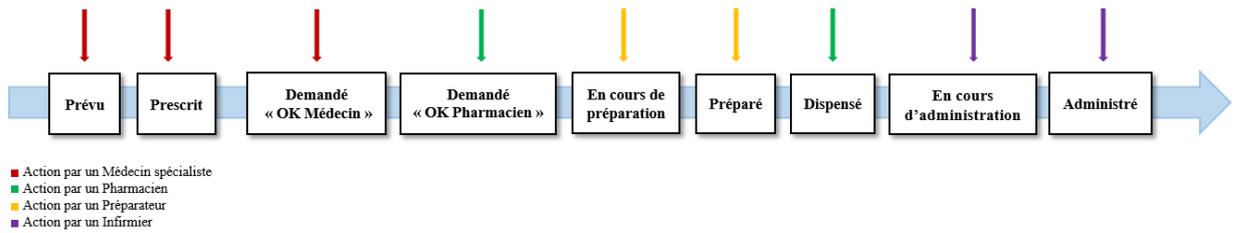


Figure 1: Différents états d'une prescription sur le logiciel Chimio® durant les étapes de sa préparation

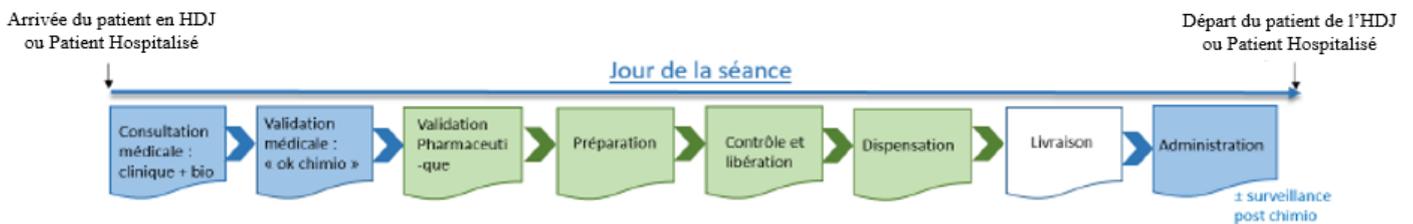


Figure 2: Différentes étapes du circuit du médicament. Exemple sur un circuit flux tendu

Une fois que le médecin a **prescrit** et **confirmé** la prescription, le pharmacien peut effectuer l'analyse et la **validation pharmaceutique** de celle-ci sur le même logiciel. Il va vérifier la conformité de la prescription par rapport au dossier médical, au protocole en vigueur (indication, intervalle entre les administrations, dose...) et à la décision thérapeutique qui a été prise.

La validation pharmaceutique permet ensuite de lancer la préparation de la chimiothérapie au sein d'une unité de reconstitution des cytotoxiques (URC) de la PUI.

La préparation est effectuée par des préparateurs en pharmacie dans une ZAC (zone à atmosphère contrôlée) qui est soumise à des réglementations strictes afin d'éviter toute contamination. Elle nécessite un habillage spécifique qui s'effectue dans un sas d'entrée. L'ensemble de ces prérogatives permet la préparation de ces chimiothérapies par voie injectable dans des conditions stériles.

La **préparation** commence par l'édition de la fiche de fabrication et des étiquettes. Ces étiquettes contiennent les informations du patient et de la molécule et seront collées sur la chimiothérapie.

Le préparateur va alors préparer des paniers de stérilisation avec tout le matériel, le solvant et le cytotoxique nécessaire et les placer en stérilisation au sein du sas de stérilisation de l'isolateur. L'isolateur est une enceinte hermétique stérile dans lequel les chimiothérapies vont être fabriquées en suivant le mode opératoire décrit sur la fiche de fabrication.

Une fois la stérilisation faite, le préparateur peut effectuer la préparation.

Un **contrôle** visuel des volumes, des solvants et des molécules (numéro de lot, date de péremption, concentration...) doit être réalisé par un deuxième préparateur présent dans l'URC au moment de la préparation. Certains centres se sont affranchis de cette étape comme à l'IPC car nous avons choisi d'effectuer ce contrôle des préparations des cytotoxiques par capture vidéo (DrugCam®, voir Partie I-D). D'autres centres réalisent pour chaque préparation un contrôle de qualité gravimétrique et analytique.

Lorsque la fabrication est terminée, le pharmacien va faire une dernière validation pour **libérer la préparation** et la **dispenser** au service. Celle-ci consiste à s'assurer qu'il s'agit de la bonne étiquette sur la bonne préparation d'aspect conforme. Si aucun incident n'est relevé, la chimiothérapie est libérée et le bon de dispensation est imprimé.

Le **transport des préparations** de la PUI aux services de soins est effectué par une équipe dédiée à cette activité. Les poches doivent être réceptionnées par une IDE et être signées comme conformes.

La chimiothérapie peut alors être administrée aux patients après vérification par l'infirmière de la bonne identité et du bon protocole.

Cette **administration** est visible sur le logiciel chimio permettant de garantir la traçabilité du produit et la connaissance d'incident ou de non administration éventuelle.

## 2-Erreurs médicamenteuses autour des chimiothérapies

L'Agence Nationale de Santé et du Médicament décrit l'erreur médicamenteuse comme « l'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soins. Elle peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse est dite :

**Avérée** : lorsqu'elle résulte en l'administration au patient d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, par une mauvaise voie, ou selon un mauvais schéma thérapeutique, etc.

**Potentielle** : si l'erreur est interceptée avant l'administration du produit au patient

**Latente** (ou risque d'erreur) : s'il s'agit d'une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient. » (3)

Elle peut arriver à tout moment par différents facteurs mais elle peut être évitable.

Dans un rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France du Ministère des Affaires sociales et de la Santé de 2013, il est indiqué que le nombre de décès attribuables aux médicaments est estimé à 10 000 chaque année en France (21)

Même si les chimiothérapies ont des modalités de préparation, d'utilisation et de suivi très encadrées, elles représentent un risque de préjudice potentiellement grave pour le patient. Parmi les médicaments décrits comme cause de décès imputé à une erreur médicamenteuse, les anticancéreux sont en deuxième position derrière les opiacés(22). Dans plusieurs études le taux d'erreurs médicamenteuses avec les chimiothérapies est étudié, il en ressort des taux d'erreurs allant de 3% et 4%(23) (24) (4).

Les erreurs peuvent arriver durant tout le circuit d'une chimiothérapie. Une étude prospective d'un an au sein d'un CHU Français montre un taux d'erreurs médicamenteuses de 2% dont 97% interceptées avant l'administration au patient. 90,9% sont des erreurs de prescription, 8% des erreurs pharmaceutiques et 1.2% des erreurs d'administration.

Parmi les erreurs médicamenteuses intervenant durant les activités pharmaceutiques (analyse pharmaceutique, fabrication, stockage et dispensation), c'est l'étape de fabrication qui a le plus d'erreurs médicamenteuses avec 26 soit 0,12% des erreurs médicamenteuses totales (4).

Des taux d'erreurs de préparation de chimiothérapie similaires sont retrouvés dans d'autres études (0,2% et 0.5%)(25) (26) (5). Une étude a décrit l'évolution de ce taux d'erreurs sur deux périodes(5). Elle montre une réduction significative des non-conformités entre la première période de 1999 à 2000 (0.4%) et la deuxième période de 2001 à 2002 (0,2%), suite à la mise en place d'améliorations.

En ce qui concerne les types d'erreurs de préparation, une équipe canadienne a publié en 2018 un état des lieux des erreurs de préparation de chimiothérapie de la prescription à l'administration(27).

Des observations sur le terrain ont été effectuées dans quatre pharmacies de centres de cancérologie dans quatre provinces canadiennes de janvier 2013 à février 2015. Il ressort 11 erreurs latentes qui sont regroupées dans 6 étapes de préparation :

- La retranscription (erreur de retranscription de la prescription du médecin sur la fiche de fabrication (cas canadien où les prescriptions ne sont pas informatisées)
- La préparation des plateaux : erreur sur l'un des constituants du plateau (flacons de cytotoxiques, poche de solvant, les seringues, l'étiquette, et la fiche de fabrication)
- La reconstitution : erreur de volume
- La préparation : erreur de volume de principe actif
- La vérification
- L'étiquetage.

Les erreurs pouvant découler de ces étapes de risque sont des erreurs de flacons, de solvants, de dispositifs, de volumes de principe actif ou de solvant et d'étiquetage.

Martin et al. décrivent eux aussi les erreurs de préparation dans leur étude qui compare deux périodes de données, avant et après la mise en place d'un système de qualité(5). Si nous observons que le taux d'erreurs de préparation diminue entre les deux périodes, la répartition des types d'erreurs reste similaire.

- Dose de principe actif : 43% (1999-2000) vs 53% (2001-2002)
- Type ou problème de tubulure : 20% (1999-2000) vs 19% (2001-2002)
- Type de poche : 8% (1999-2000) vs 3% (2001-2002)
- Solvant incompatible : 7% (1999-2000) vs 5% (2001-2002)
- Erreur de principe actif : 2% (1999-2000) vs 3% (2001-2002)
- Autres : 20% (1999-2000) vs 15% (2001-2002)

En ce qui concerne les préparations hors cytotoxique, (28) Flynn et al. ont montré 145 erreurs sur les 1679 préparations ce qui fait un taux d'erreurs de préparation de 9% repartit comme ceux-ci :

- Erreur de dose : 69%
- Erreur de diluant : 19%
- Erreur sur le principe actif : 7%
- Erreur au niveau de la technique de préparation : 5%

Les causes d'erreurs sont multifactorielles. Les facteurs perçus comme ayant contribué aux erreurs ont été examinés dans une étude. Le facteur le plus important avec 78,1 % est celui de l'erreur individuelle du personnel suivi de la présence de distraction ou d'interruption de tâche (4,3%), d'une formation insuffisante (3,7%), d'une charge de travail trop importante (3,2%), d'un sous-effectif (3,1%), d'un système informatique inadéquat (2%), d'une mauvaise conception des processus (1,7%), d'un mauvais stockage (0,8%), d'une erreur d'installation ou d'équipement (0,8%), d'une mauvaise séparation des produits (0,6%) et d'une mauvaise qualité des matériaux de départ utilisés (0,4%).

### **3-Analyse des risques**

Pour permettre une gestion des risques associés aux soins, l'HAS a publié en 2012 un guide visant à accompagner les établissements de santé (29). Ce guide propose une analyse des risques à priori avec notamment la méthode d'analyse des modes de défaillance, de leur effet et de leur criticité (AMDEC). Outre Atlantique cette méthode est aussi utilisée et proposée par l'institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments (ISMP) au Canada (30) Cette méthode consiste à analyser un processus en identifiant ses modes de défaillance dans un premier temps puis à évaluer et calculer la criticité de chaque mode de défaillance à l'aide de la fréquence de survenue, la capacité de détection et de la gravité de l'effet engendré. Ce travail est effectué en équipe.

Dans la littérature, de nombreuses études ont utilisé la méthode d'Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC) pour optimiser le circuit du médicament et la sécurité du patient. Elle peut être utilisée pour l'étude large de tout le circuit des médicaments (33) (31). Elle est aussi appliquée pour mettre en évidence les risques d'une

étape précise comme le processus de dispensation en service de rétrocession hospitalière (33), la production de solutions de nutrition parentérale pédiatrique (34) la prise en charge et le circuit du patient en radiothérapie (35,36) , la préparation des chimiothérapies (37,38), ou encore pour évaluer les différents modes de contrôle des préparations des chimiothérapies (39).

Une revue de la littérature canadienne de 2018 (31) sur la méthode AMDEC dans le cadre du circuit du médicament, met en évidence sur 39 études l'utilisation systématique de groupes de travail pluridisciplinaire. Les participants à ces analyses ont décelé de 4 à 378 modes de défaillance, selon les études publiées. Le dépistage des modes de défaillance est généralement réalisé par consensus lors d'une rencontre de l'équipe de travail. La cotation des différents modes de défaillance est faite aussi de façon consensuelle, mais elle correspond pour 3 études à la moyenne des cotations individuelles des participants.

En effet, la mise en place de la méthode nécessite un groupe de travail pluridisciplinaire. Toute personne participant à un processus donné peut participer à une AMDEC. Ce groupe est important afin d'analyser les processus du système et d'en identifier les modes de défaillance. Dans un deuxième temps une analyse des risques par cotation consensuelle permet de les hiérarchiser pour proposer des axes d'amélioration et leurs impacts potentiels.

Dans ces différentes analyses, l'utilisation de la méthode AMDEC a entraîné une réduction des risques. Cela est visible sur les analyses de type pré et post implantation de mesures correctives comme celle de Bonnabry et al. où la somme des indices de criticités des 18 modes de défaillance identifiés a diminué de 59% (3415 pour l'ancien processus à 1397 pour le nouveau)(34). Une autre AMDEC portant sur le circuit de préparation des chimiothérapies a montré que grâce aux mesures d'amélioration retenues, le niveau de risque a été réduit pour 8 scénarios de criticité inacceptable. 7 sont passés en niveaux tolérables sous contrôle et 1 en niveau acceptable(37). Cela illustre l'utilité des méthodes d'analyse prospective des risques dans les processus de santé. Une utilisation plus systématique de l'analyse des risques est nécessaire pour permettre l'amélioration continue de la sécurité des activités à haut risque.

## **C- Les différents systèmes de contrôle utilisés :**

Le contrôle des chimiothérapies est une nécessité dans une Unité de Reconstitution de Cytotoxiques. C'est une responsabilité pharmaceutique qui doit s'organiser de façon à minimiser tout risque d'erreur.

Réglementairement, une personne différente du manipulateur doit effectuer ce contrôle (11).

D'après les recommandations de la société française de pharmacie oncologique sur l'adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique,(15) « Un contrôle doit être réalisé, tracé et enregistré pour chaque préparation, à minima un double contrôle visuel. Compte tenu des évolutions technologiques, il est souhaitable de tendre à substituer cette technique par de nouvelles méthodes (analytiques et/ou gravimétriques et/ou numériques).

Le contrôle visuel doit comporter une vérification de l'ensemble des éléments suivants : DCI, concentration, volume prélevé, nature et volume du solvant de reconstitution, nature et volume du solvant de dilution, contenant, tubulure, emballage, étiquetage et péremption, identification patient, le tout doit être conforme à la prescription et fiche de fabrication.».

Ce contrôle quel qu'il soit doit impérativement garantir la conformité des préparations qualitativement et quantitativement.

Les méthodes de contrôle s'effectuent soit en cours de production « in process », soit après la production « post process ». Elles peuvent s'effectuer « in process » et « post process » comme le dispositif de contrôle vidéo DrugCam qui sera décrit en partie I.D.

<b>Méthode de contrôle</b>	<b>Double contrôle visuel</b>	<b>Gravimétrie</b>	<b>Technique analytique/ Photo</b>	<b>Contrôle vidéo</b>
<b>Réalisation du contrôle</b>	En cours de production		Post Production	En cours de production + Post production

Figure 3: Les méthodes de contrôle

# 1-Les contrôles en cours de production

## 1.1-Contrôle Visuel

Cette méthode de contrôle s'effectue au cours de la préparation. C'est la méthode, à minima préconisée par l'ANSM(11) et l'ASHP(American Society of Health-system Pharmacists)(40)

*Principe* : Le « double contrôle » humain demande une seconde personne affectée uniquement au contrôle de la réalisation de la préparation. Cette personne doit visualiser et valider chaque étape de la préparation du préparateur en fonction de la fiche de fabrication de la préparation. Ainsi la spécialité pharmaceutique (nature, lot, date de péremption), le solvant de reconstitution s'il y en a (nature, numéro de lot), le solvant de dilution (nature, numéro de lot et volume) et l'ensemble des volumes prélevés doivent être montrés et en concordance avec le mode opératoire.

Cette technique est facile et rapide à mettre en place car il s'agit d'un préparateur de l'équipe déjà formé à la préparation de chimiothérapie. Ce double contrôle est réalisable sur toutes les préparations. De plus il n'y a pas de coût matériel à ce double contrôle mais il faut cependant un besoin et un coût supplémentaire en personnel.

De plus, le facteur humain de cette méthode ne permet pas de vérifier la fiabilité totale. Il peut y avoir une perte de vigilance liée au caractère répétitif et fastidieux ou au stress.(41)

Une étude observationnelle sur cinq hôpitaux des Etats Unis en 1997, montre un taux d'erreurs moyen de 9% lors de la fabrication de préparations injectables (42).

La traçabilité du contrôle peut être suivie par la signature de la personne en charge de validation ou par un logiciel adapté, cependant ce type de contrôle est plus difficile à mettre en place lors d'une période de garde pharmaceutique.

Une étude sur 5 ans au CHU de la Rochelle a mis en évidence 6000 non-conformités lors du double contrôle visuel de la préparation des chimiothérapies. Le taux d'erreurs détectées est de 1,76 pour 1000 préparations, avec une moyenne en sous-dosage de -14% [-63% ; -1,7%] et une moyenne en surdosage de 93% [1,2% ; 1150%](43).

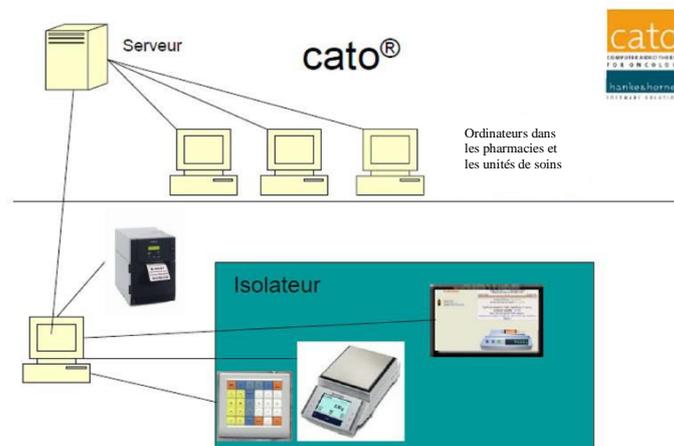
## 1.2-Contrôle Gravimétrique

Ce contrôle consiste à la pesée de la poche avant et après l'ajout de l'anticancéreux grâce à une balance de précision. La masse de produit est comparée à la valeur théorique de médicament, en tenant compte de sa densité.

*Principe* : Il existe deux types de contrôle gravimétrique :

-Contrôle gravimétrique libératoire : il s'agit d'une pesée « avant-après ». La poche contenant le solvant de dilution est pesée puis tarée. Après ajout de cytotoxique dans celle-ci, il y a une seconde pesée. La libération est alors faite par calcul de la différence de poids et la transformation de cette valeur en volume (connaissance de la densité).

-Contrôle gravimétrique in-process : lors du processus de fabrication, l'ordinateur agit comme un assistant et guide le préparateur de manière interactive à travers les étapes de fabrication. Le contrôle gravimétrique réalise un contrôle de la dose à partir des données de densité des solutions mères et diluants qui sont enregistrées dans le logiciel interfacé à la balance (Cato® Computer Aided Therapy For Oncology (44) )



**Figure 4: Contrôle gravimétrique avec le logiciel CATO**

Cette méthode est simple et rapide, elle nécessite que quelques secondes de manipulation selon Basuyau et al. (45). Il n'y a pas de mise au point analytique au préalable à faire. D'après Lecordier et al. la méthode est plus précise quand la pesée est effectuée à l'intérieur de l'isolateur ou de la hotte (46). Cependant, la stabilité de la balance peut être gênée par le flux

d'air à l'intérieur de l'isolateur ou de la hotte et des problèmes de précision pour des petits volumes sont recensés.

Dans une étude, un mauvais centrage de la poche sur le plateau et une pesée trop rapide peuvent expliquer les non conformités observées (47) .

Une étude de Carrez et al. compare ce système au double contrôle visuel. Le système de contrôle gravimétrique a détecté toutes les erreurs majeures en cours de fabrication ainsi que des erreurs dans toute la phase préalable à la préparation soit 5 erreurs sur 5. Le double contrôle visuel a lui détecté 3 erreurs de doses sur les 7 commises (48).

Dans une étude faite sur 10 centres de préparation de chimiothérapie utilisant le contrôle gravimétrique, il est monté que 7,89% des 759 060 doses de médicaments antinéoplasiques préparées présentent des niveaux d'erreurs en dehors de la plage de tolérance acceptée et établie par chaque centre ( entre 2,5% et 6%) (49). D'après l'étude, il est fort probable que ces erreurs n'auraient pas été détectées en utilisant le contrôle visuel classique.

De plus cette technique est peu coûteuse.

Ce contrôle libératoire manque cependant de spécificité, il ne permet pas d'identifier et de quantifier tous les médicaments anticancéreux (notamment en raison du manque de connaissance des densités qui ne sont pas toutes dans les AMM) (50)(51). L'analyse qualitative est donc non applicable par gravimétrie. L'identification des flacons par exemple doit faire l'objet d'un contrôle visuel en plus du contrôle gravimétrique si le système n'est pas doté d'une lecture de data matrix.

## **2-Les contrôles post-production**

### ***2.1-Le double contrôle par vidéo ou photographie : Télésurveillance***

Le principe de la télésurveillance est la vérification à distance de la préparation. Elle permet à l'aide d'une assistance vidéo ou photo d'effectuer un contrôle en dehors de la ZAC et d'en garder une trace. Au Canada ce système est utilisé dans plusieurs établissements situés en régions rurales ou excentrées pour la validation de préparation de médicament par des

pharmaciens. Cette pratique s'est étendue dans le contrôle des chimiothérapies d'hôpitaux non excentrés. Une étude décrit l'utilisation de caméras dans trois centres canadiens en 2006 et 2007(52).

Cette méthode de contrôle visuel à distance ou télésurveillance permet de diminuer le risque de contamination de la salle. La caméra est dotée d'un signal vidéo en continu et pour certaines structures comme au Centre hospitalo-universitaire de Sainte-Justine, les caméras permettent de visualiser le numéro de lot et la date de péremption, une capture d'image est également possible. Dans ce dernier centre, Lebel *et al.* ont démontré l'utilité de cette assistance vidéo pour la sécurité du patient (53). Une limite de cette technique est de pouvoir intercepter seulement en post production l'utilisation d'un mauvais produit ou d'une quantité incorrecte de médicament. Une étude a mis en place une étape supplémentaire par un code-barres permettant de vérifier le contenant du produit dans la seringue avant que celui-ci soit injecté dans la poche (54). Le pharmacien pouvant valider l'étape critique avant le début de la préparation, a permis ainsi de passer d'un taux d'erreurs inconnu et non identifiable à un taux d'erreurs détectées de 1,1%.

Cette surveillance à distance de la préparation des médicaments cytotoxiques n'est pas le seul exemple de la télépharmacie. En effet, elle se développe aussi dans les activités de conseils pharmaceutiques et de conciliations médicamenteuses. Elle représente une solution au problème de manque de personnel et contribue à garantir une assistance pharmaceutique adéquate dans les zones mal desservies.(55)

La télésurveillance réduit le nombre de personnes dans la ZAC, cependant elle ne permet pas un contrôle total en temps réel et elle est difficilement exploitable pour des volumes de production importante de chimiothérapie car le contrôle est alors saturé.

## ***2.2-Contrôle Analytique***

Différentes techniques existent pour un contrôle analytique des chimiothérapies.

Le contrôle analytique repose sur l'analyse physico-chimique de la préparation et nécessite pour la plupart, un prélèvement d'échantillon. Ce contrôle vérifie l'identité du solvant, du principe actif et la teneur de celui-ci. Il est à noter que d'après l'étude de Couder et al. les valeurs observées avec la spectrophotométrie ou la chromatographie lors de la comparaison

des résultats de dosages analytiques des chimiothérapies, obtenues par différents centres français, n'ont pas montré de différences significatives(56).

### *2.1.1- La chromatographie*

*Principe* : La chromatographie est une méthode qui sert à séparer les différentes substances présentes dans un mélange par un système de migration différentielle. Le principe est basé sur les différences d'affinité des composés du mélange avec la phase stationnaire et la phase mobile. Deux types de techniques sont le plus souvent utilisés : la chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC) et la chromatographie liquide à haute performance (CLHP). L'analyse par injection en flux continu débit (FIA) est une méthode souvent couplée à la chromatographie dans le contrôle des chimiothérapies.

Elles permettent une validation du produit fini.

- *La chromatographie sur couche mince haute performance*

*Principe* : La chromatographie sur couche mince haute performance (HPTLC) est une version automatique et précise de la chromatographie sur couche mince. Les échantillons sont déposés par un automate sur une plaque de gel de silice (cela correspond à la phase stationnaire) qui est placée dans la cuve de migration contenant la phase mobile. Cette phase mobile migre par capillarité à travers la phase stationnaire sèche entraînant les constituants à se séparer à des vitesses différentes.

L'équipe de l'Institut Gustave Roussy a développé cette technique permettant une analyse qualitative et quantitative de 24 spécialités d'anticancéreux(57).

Pour chaque molécule, il faut établir une gamme d'étalonnage pour couvrir les concentrations thérapeutiques usuelles et diluer les échantillons avant de les contrôler.

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. La détection est effectuée à l'aide d'un densitomètre. Une détection par fluorescence peut aussi être utilisée pour les dérivées de la Camptothécine par exemple.(58) Cette technique permet d'analyser 250 échantillons par jour et elle est utilisable pour tous types de dispositifs (poches, seringues, perfuseurs)(57). Elle est efficace notamment dans la détection d'éventuels mélanges de principes actifs et permet d'obtenir des résultats fiables.

Cependant deux limites sont attribuables à cette technique. Il faut regrouper les analyses par molécules, ce qui limite son utilisation lors des préparations nominatives en hôpital de jour. De plus les temps d'attente des résultats d'analyse sont longs. 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(57). Cette technique semble donc inadaptée pour un hôpital de jour(39).

Actuellement, son utilisation repose plus sur la préparation de chimiothérapie par lot de production ou par prescription anticipée ce qui laisse le temps d'effectuer l'analyse(57).

- *Chromatographie liquide à haute performance (CLHP ou HPLC en anglais)*

*Principe* : Une chaîne CLHP comporte 5 blocs, illustrés par la figure 5 :

- Une pompe pour forcer le passage de la phase mobile à travers la colonne de la phase stationnaire.
- Un injecteur qui permet l'injection rapide et précise d'un volume d'échantillon dans la colonne.
- Une colonne remplie avec la phase stationnaire constituée de microparticules sphériques ou d'un solide poreux dans un tube en acier et d'une phase mobile de polarité inverse. 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 types de détecteurs : les détecteurs spectrophotométriques, spectrofluorimétriques, réfractométriques...

Ce détecteur sera relié à un enregistreur de données associé à un système de traitement informatique.

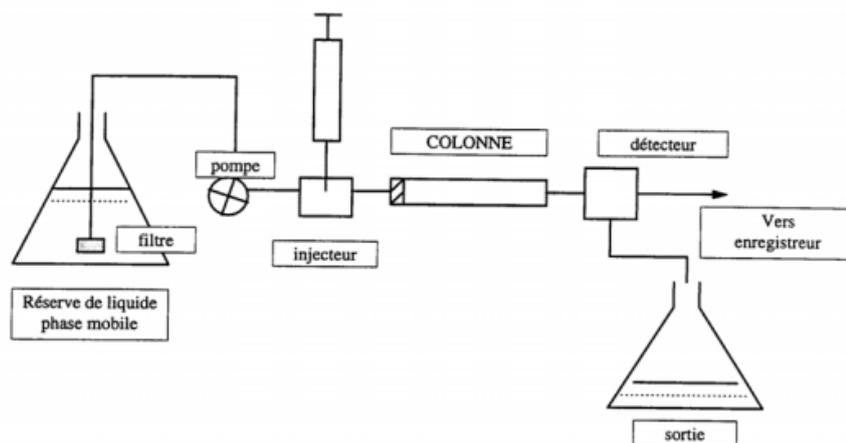


Figure 5: Principe de fonctionnement du CLHP

La pharmacie de l'hôpital Trousseau à Tours a installé en 2002, une méthode de dosage du 5-Fluorouracile par CLHP(59). Cette technique nécessite une longue phase d'apprentissage, l'analyse après 4 mois a permis d'améliorer les techniques de prélèvement et de diminuer de 15% à 4% la proportion des préparations ayant une erreur de concentration supérieure à 10%.

Le temps moyen pour obtenir les résultats est de 4 heures, ce qui reste long.

La CLHP couplée à un détecteur UV comme détecteur à barrette de diodes (DAD) est une méthode qui fournit des résultats exacts et précis, notamment dans le contrôle des anticorps monoclonaux (60) (61).

Cette technique analytique n'est pas possible avec tous les dispositifs de préparation de chimiothérapie. En effet, elle n'est pas compatible avec les perfuseurs et ne peut pas se faire avec les seringues si une solution mère n'a pas été réalisée(51).

- *Injection en flux continu (FIA)*

*Principe* : L'analyse par injection en flux continu (FIA) est une technique automatique, simple et rapide (environ 3 minutes). Il s'agit de l'injection d'un petit volume (de l'ordre du  $\mu\text{L}$ ) d'une solution d'échantillon dans un fluide en mouvement qui est transporté vers un détecteur. Ce dernier enregistre les variations d'un paramètre physico-chimique de l'échantillon (62).

A la différence de la CLHP, il n'y a pas de colonne (phase stationnaire) permettant la séparation des constituants à analyser.

Le CHRU de Nancy a mis en place en 2007, une méthode d'analyse en flux couplée à une détection par barrette de diodes (63). Depuis sa mise en œuvre en mars 2007, sur les 69 663 préparations de cytotoxiques qui ont été contrôlées, 346 non-conformités sont ressorties dont 106 dues à un problème d'homogénéisation. Cette étude fait ressortir que même avec une cadence d'analyses satisfaisantes, cette méthode a des limites. En effet l'identification uniquement sur l'information spectrale n'est pas suffisante pour discriminer certaines molécules entre elles (ifosfamide/cyclophosphamide, vindésine/vinblastine, doxorubicine/daunorubicine) et le contrôle des préparations à base d'anticorps monoclonaux est impossible.

Le FIA doit donc être complété par une chromatographie liquide haute performance pour pouvoir discriminer ces molécules. Ce sont les pharmaciens de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris en 2005 qui ont mis en place cette association(64) (65). Elle permet de contrôler 24 molécules sur les 40 couramment utilisées.

Appliquée ensuite dans d'autres hôpitaux comme le CHU de Bordeaux, la méthode a été validée pour 21 principes actifs (80% de leur production)(66). Après 130 jours d'utilisation, aucune erreur sur le principe actif utilisé n'a été retrouvée. Par contre les erreurs quantitatives atteignent 7,7% des non-conformités pour une tolérance large (15% et 20% pour les préparations d'etoposide et de paclitaxel). Le temps d'analyse de la CLPH a été réduit, permettant la mise en place d'un contrôle pré-libératoire.

### *2.1.3- Spectrométrie*

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

Elle peut aussi être utilisée comme détecteur pour des méthodes de chromatographie. Pour permettre d'éviter certains problèmes d'identification il est possible de la coupler à une technique séparative(chromatographie ou électrophorèse)(67).

- *Spectrométrie UV-Visible. Ex du système Druglog®*

Principe : C'est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (100 nm - 400 nm), du visible (400 nm - 750 nm)

Le CHU de Lille a évalué le système DrugLog®, ils ont retrouvé sur les 159 poches analysées (molécules absorbants dans UV-Visible) une erreur moyenne de 2,05% (gemcitabine) à 9,72% (docetaxel). Le taux de non-conformités est de 1,3% (2 erreurs d'identification). L'analyse est rapide (moins d'une minute) et un contrôle précis.

Les inconvénients sont que cette méthode se limite aux molécules absorbants dans l'UV-Visible et qu'elle nécessite un prélèvement. Ce n'est donc pas une méthode utilisée en pratique pour contrôler les anticancéreux, elle sera couplée à d'autres méthodes pour augmenter sa faculté d'identification.

- *Spectrométrie UV-Visible-IR. Ex du Système Multispec®*

*Principe* : Il s'agit d'un système de spectrométrie UV-visible couplé à un spectromètre Infrarouge à Transformateur de Fourier. Ce dernier est une méthode de quantification rapide et facile des solutions permettant d'élargir le spectre à l'infra-rouge.

Le système Multispec® est beaucoup utilisé dans les Unités de reconstitution de cytotoxique. C'est un analyseur capable d'obtenir le spectre des échantillons dans l'ultra-violet et le visible grâce à un spectromètre UV/Visible et dans le moyen Infra-rouge grâce à un spectromètre InfraRouge à Transformateur de Fourier). Il permet donc de distinguer des molécules telles que l'Ifosfamide et le Cyclophosphamide ou la Doxorubicine qui représentaient un problème important avant la présence du Multispec®. Il permet aussi un dosage des anticorps monoclonaux ayant des différences spectrales suffisantes telles que le Bevacizumab et le Cetuximab. Cette détection des anticorps monoclonaux a ses limites car elle est contrôlée avec seulement 35% de reconnaissance correcte sans l'utilisation de la bibliothèque spectrale spécifique(68). Après l'élaboration d'une nouvelle bibliothèque spectrale, l'hôpital du CHU d'Anger a réussi à obtenir une reconnaissance de 100%, tous les anticorps disponibles dans leur livret thérapeutique (Alemtuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Gemtuzumab Ozogamycin, Panitumumab, Rituximab et Trastuzumab) sont identifiés et dosés en routine.

D'après une étude de Bazin et al. « Sur 24 mois, 23 350 préparations ont été contrôlées par cet automate, produisant 4 % de rejets après la première analyse et finalement 0,37 % après analyse d'un second prélèvement après homogénéisation de la poche. (69). » L'erreur principale est donc le défaut d'homogénéisation. Cette technique nécessite un besoin de formation spécifique car elle peut entraîner un haut risque de contamination professionnelle. De plus, nous notons un coût important du système.

Depuis 2011, le système Multispec® n'est plus commercialisé, il est souvent remplacé par le système QC Prep®+ qui est un Spectromètre de Raman couplé à l'UV

- *Spectrométrie de Raman. Ex analyseur RXN1®- DXR Smart Raman®*

*Principe* : Le principe du spectromètre de Raman repose sur la vibration des liaisons entre atomes d'une même molécule correspondant à des transitions permises entre différents niveaux d'énergie vibrationnelle. Il analyse le rayonnement diffusé d'un milieu sur lequel on a dirigé de la lumière monochromatique. Le rayonnement émis par des molécules bombardées contient des photons de même fréquence que ceux du rayonnement incident mais aussi des photons de fréquences différentes : il s'agit de l'effet Raman. Les différences d'intensité dans la lumière diffusée définissent le spectre Raman spécifique à chaque molécule et ceci de façon indépendante de la source excitatrice.

La spectrométrie de Raman seule est peu utilisée, elle présente néanmoins l'avantage d'être rapide (environ 2min), il n'est pas nécessaire de faire des échantillons cela diminue donc grandement les risques de contamination des utilisateurs et de l'environnement.(70). Son utilisation est limitée notamment par le fait qu'elle n'est pas utilisable pour les poches à perfusion de faible concentration(39).

Elle est employée au sein de l'hôpital Necker-Enfants Malades Paris pour doser le Ganciclovir(71).

- *Spectrométrie de Raman couplé à l'UV. Ex du Système QC Prep+®*

*Principe* : Il s'agit du même principe que la spectrométrie de Raman mais elle est couplée à un spectromètre UV.

Une vingtaine d'établissements en sont équipés, cela permet un contrôle qualitatif et quantitatif des préparations avec une rapidité d'analyse (moins de 2min par échantillon). Le couplage de ces 2 systèmes englobe le contrôle de plus de molécules, avec une bibliothèque de spectre élargie. Ce principe n'est pas adapté au petit volume car il nécessite 1ml d'échantillon, cependant l'hôpital Armand Trousseau a réussi à analyser 87% de sa production de chimiothérapie avec une méthode de sur-remplissage d'1ml pour les seringues(72).

- *Synthèse sur les non-conformités observés dans la littérature par contrôle analytique*

Dans la plupart des études nous retrouvons deux taux de non-conformités, le taux retrouvé et celui recalculé sans les non-conformités inhérentes aux problèmes d'appareillage ou d'homogénéisation (73)(63,69,73–77). Cette étape importante d'homogénéisation ajoute un temps supplémentaire à ces contrôles.

Ce taux réel est homogène dans les différentes études. Il est compris pour le contrôle par multispec entre 0,34% et 1,49% (69,73–76) et pour le contrôle par HPLC ± FIA entre 0.19% et 0.7% (63,77) (2).

Ces données font ressortir un nombre de préparations non conformes qui seraient probablement arrivées jusqu'au patient. Ce chiffre semble faible mais un premier contrôle visuel durant la préparation a déjà permis d'éviter de nombreuses non-conformités pour la plupart des cas.

Pour les HPLC couplée à un détecteur UV/VISIBLE, les NC qualitatives sont liées à un manque de spécificité de l'identification spectrale(ex: Daunorubicine/Doxorubicine)(78).

Nous remarquons que dans la plupart des études le seuil d'erreurs de dose de principe actif acceptable est élevé, il est en moyenne à  $\pm 15\%$ . Ce taux acceptable n'est pas représentatif des normes en vigueur dans la plupart des PUI, qui se trouve plutôt à  $\pm 5\%$ . Ce taux de 15% correspond au cumul d'erreurs liées à la méthode de contrôle avec notamment la variabilité usuelle de 5%, la variabilité du volume de la poche commerciale du solvant (5%) et la variabilité induite par la méthode de dosage (5%).

## D- Circuit des chimiothérapies à l'IPC

### 1-Spécificité du circuit à l'IPC

L'Institut Paoli-Calmettes (IPC) est un établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC). Il prend en charge à l'exception de la pédiatrie, la plupart des tumeurs solides et toutes les pathologies d'oncohématologie. Plus de 10 000 patients sont accueillis chaque année au sein de ce Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC). Il compte 252 lits d'hospitalisation conventionnelle (dont 20 lits en soins continus/ réanimation), 21 lits en hôpital de jour médical et 20 lits en hôpital de jour chirurgical.

C'est au sein de l'unité de reconstitution de cytotoxique URC que sont fabriquées les chimiothérapies. 68 052 préparations injectables de chimiothérapie ont été fabriquées en 2019. Ce chiffre est en augmentation constante (+ 12,8% depuis 2017).

Les préparations sont fabriquées dans une ZAC répondant aux conditions particulières et microbiologiques d'une classe D définie par les BPP(11). Elle est équipée de 4 isolateurs répondant aux caractéristiques d'une classe A. Deux de ces isolateurs comportent deux postes de travail et les deux autres isolateurs ont un seul poste chacun. Ils sont en surpression pour limiter tout risque de contamination des préparations. Le plan de la ZAC est présenté en figure 7.

Les étapes du circuit des chimiothérapies au sein de l'IPC sont les mêmes que celles décrites dans la partie I-B-1. Cependant il présente des caractéristiques spécifiques :

Il est dématérialisé avec un circuit totalement informatisé par le logiciel CHIMIO de CE France, V5.8. Les prescriptions effectuées par le médecin sur chimio seront validées par le pharmacien puis fabriquées par les préparateurs.

- *Le contrôle :*

Le contrôle est spécifique puisqu'il se fera par l'intermédiaire du dispositif DrugCam®. Il s'agit d'un système de contrôle vidéo intelligent, qui sera détaillé dans la partie suivante (II-D-2).

Avant la dispensation dans le service destinataire, un second contrôle est effectué par le PPH du poste de sortie. Il s'agit d'une **check List dématérialisée** sur Chimio® (figure 6). Celle-ci

est paramétrable par DCI, cela permet de contrôler à la fois des critères communs à toutes les DCI : conformité (spécialité, lot, étiquette...), aspect et conditionnement d'administration. Ainsi que des critères spécifiques à chaque DCI : sachet opaque étiqueté pour protéger la chimiothérapie de la lumière, étiquette « à conserver entre +2°C et +8°C » ou encore étiquette « péremption courte».

Toutes les préparations sont dispensées au jour le jour. Si elles sont fabriquées avant, elles sont conservées dans l'URC, une zone spécifique leur est dédiée. Elles sont rangées par service et par jour à température ambiante ou au réfrigérateur.

Le transport se fait par coursier ou par pneumatique et la plupart des services d'hospitalisation ont une douchette qui permet de scanner les poches réceptionnées.

The screenshot shows a digital checklist for Epirubicin preparation. At the top, there are fields for 'Nom, Prénom, IPP' and 'EPIRUBICINE / N° d'ordonnancier: 499683'. Below this is a section for 'Aspect de la préparation (couleur, obs de particules...)' with a 'CB' field. The main part of the interface is a table titled 'Points à contrôler' with columns for 'KO', 'NA', and 'OK'. The table lists several control points: 'Aspect de la préparation (couleur, obs de particules...)', 'Conditionnement d'administration (nature et volume solvant / diluant)', 'Intégrité de la préparation (tubulure purgée ET clampée, absence de fuite)', 'Etiquette « à conserver entre +2°C et +8°C »', and 'Sachet opaque pour protection de la lumière'. At the bottom, there is a 'Préparation' section with radio buttons for 'Non conforme' and 'Conforme', and 'Annuler' and 'Valider' buttons.

Figure 6: Check-list dématérialisée. Exemple pour l'Epirubicine

Nous retrouvons aussi au sein de notre URC, une volonté d'améliorer la gestion du temps d'attente et de permettre la mise en place d'un système d'anticipation pour les préparations de l'hôpital

- *Préparations anticipées :*

Au niveau de la validation, un système de **chimiothérapie pré-validée (CPV)** est instauré pour l'hôpital de jour permettant de réduire le temps d'attente des patients. En effet les CPV sont des chimiothérapies validées la veille (au maximum) de la venue du patient afin d'en

anticiper la préparation. Les protocoles concernés sont pour la plupart des protocoles hebdomadaires. En accord avec le patient, le bilan biologique effectué 48 à 72h avant est transmis la veille du rendez-vous à l'UDJ et une évaluation téléphonique de l'état clinique par un IDE sera faite. L'ensemble permettra au médecin de valider ou non le traitement et au pharmacien d'en valider la fabrication. Pour certaines molécules non onéreuses, la préparation anticipée est effectuée jusqu'à 72h avant et dispensée la veille après validation du formulaire CPV.

Un autre système d'anticipation est le PACT : **Prescription Anticipée des ChimioThérapies**. Cela concerne, des traitements dont la validation médicale est approuvée pour plusieurs administrations, voire plusieurs cures. Les jours de traitement sont générés automatiquement dans le logiciel Chimio® après une validation médicale et pharmaceutique.

Les principales chimiothérapies prescrites concernées sont (quand leur protocole le permet) le Bortezomib, le Trastuzumab IV et SC, le Trastuzumab en monothérapie, la Bleomycine et la Vincristine, le Carfilzomib et Rituximab.

Pour d'autres molécules qui ont un coût important et/ou une stabilité peu étendue, la préparation n'est lancée qu'à l'arrivée du patient à l'UDJ.

- *Les Doses standards (DS) :*

Les DS ont elles aussi pour objectif de diminuer le temps d'attente des patients en UDJ. Leurs productions ont débuté en janvier 2019. Il s'agit d'une standardisation des doses de chimiothérapie préparées à l'avance. Après accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses calculées en fonction de la surface corporelle sont arrondies aux doses standardisées, prédéterminées. Cet arrondi a une limite de tolérance de 5% à 10% selon les dénominations communes internationales (DCI). En respectant les BPP, ces DS sont préparées à l'avance et attribuées nominativement au moment de la prescription.

- *Moyens humains, matériels et organisation :*

Les horaires d'ouverture de l'unité de reconstitution des chimiothérapies de l'IPC sont de 8h à 18h30 du lundi au vendredi et de 9h à 14h le samedi.

L'équipe de la pharmacie est composée de 6 pharmaciens, d'une assistante, d'une cadre, de 15 préparateurs en pharmacie (PPH) et de 3 internes.

Le nombre de préparateurs présents dans la zone, dans des conditions normales est de 6 toute la journée (1 au plateau/1 au produit fini/ 3 à la préparation/1 à la coordination) mais le nombre varie en fonction de la charge de travail. Cela correspond à 6 préparateurs de 8h à 12h et de 17h à 18h30, et 5 préparateurs de 12h à 17h. Ce qui correspond à 55H soit 7.8 ETP.

Quatre postes sont distincts dans la ZAC, et les préparateurs s'y répartissent avec une rotation régulière : la préparation des plateaux, la préparation dans l'isolateur, le produit fini et la coordination. (figure 7)

Il y a 6 postes de travail en isolateur pour fabriquer les préparations, dont deux doubles (face à face) et un réservé à la fabrication des molécules non cytotoxiques. Les sas de stérilisation sont au nombre de 6, ils sont indépendants et ont une durée de stérilisation de 13 minutes.

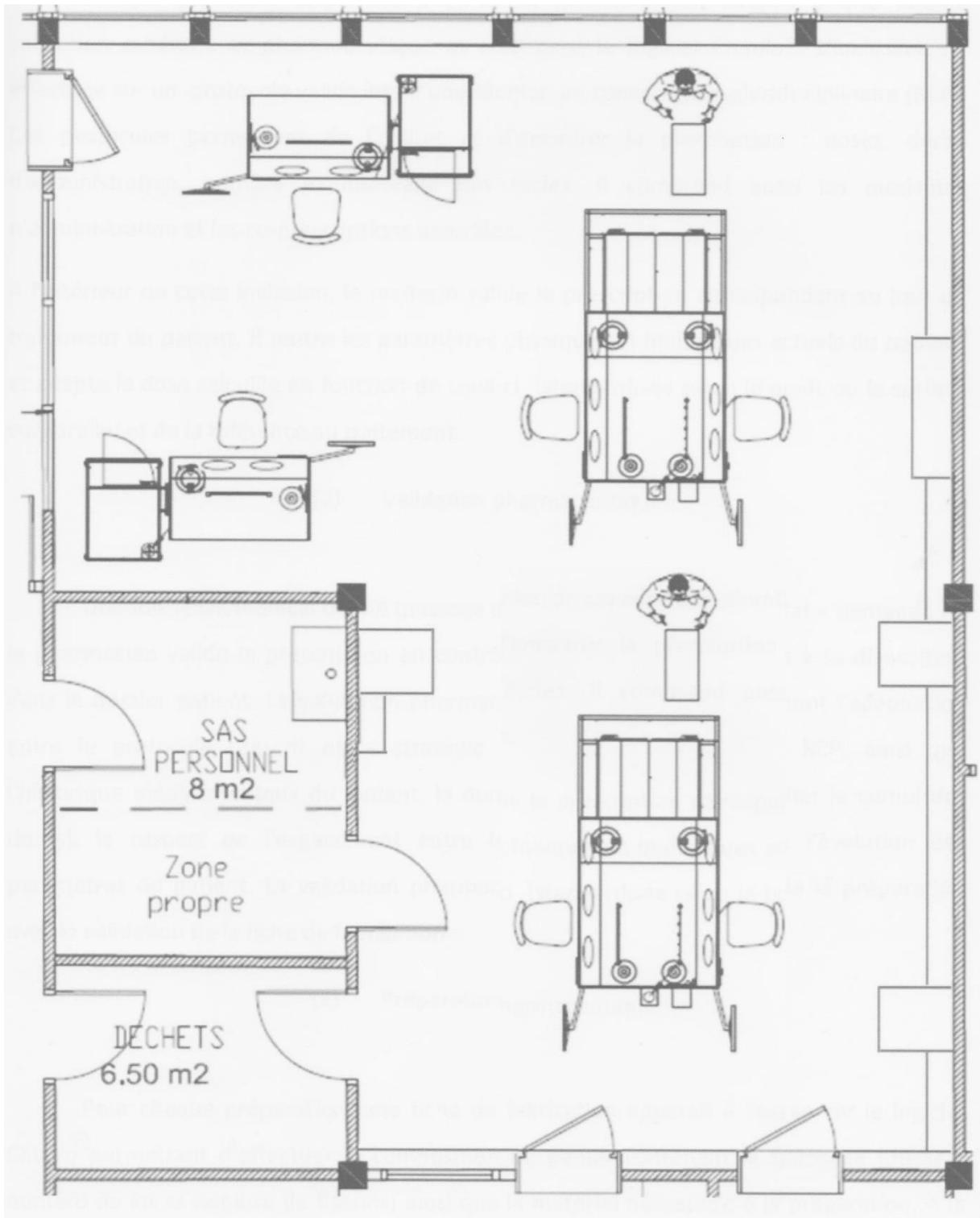


Figure 7: Plan de la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de l'IPC

## 2-Présentation du fonctionnement de DrugCam® :

DrugCam® est un dispositif équipé de plusieurs caméras associées à deux modules informatiques « Assist® » et « control® ». Ce système consiste à filmer toutes les étapes de la préparation des poches de chimiothérapie à l'aide des caméras numériques.

Les caméras sont au nombre de trois par poste et permettent d'avoir deux angles de vidéo numérique.

La première caméra est située sur le haut de l'isolateur pour permettre de filmer toute la séquence de la préparation sur un plan large.

Les deux autres caméras sont situées sur le bas de l'isolateur au niveau de la manipulation du préparateur dans un boîtier et captent les différentes étapes de la fabrication.

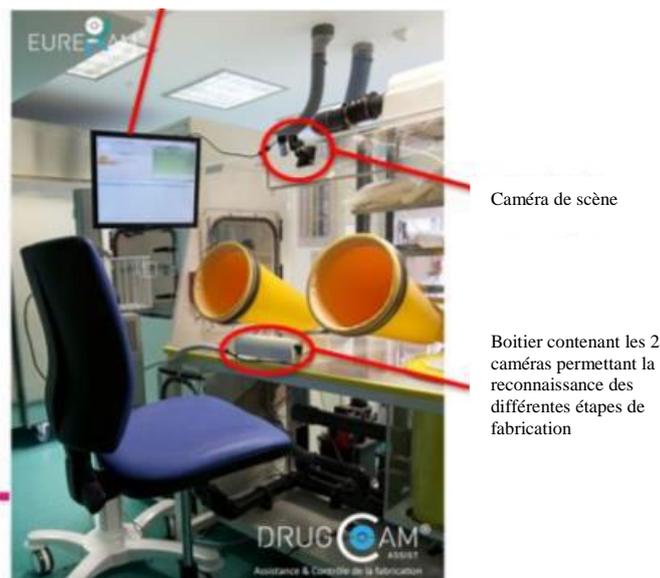


Figure 8: Positionnement des caméras DrugCam® sur un isolateur

**Le module « Assist® »** accompagne le manipulateur en temps réel sur le scénario de préparation et l'avertit en cas d'erreur. Il est situé sur un écran en face du préparateur, en dehors de l'isolateur. Il se substitue entièrement aux fiches de fabrication, la procédure de fabrication est ainsi dématérialisée et prend la forme de scénarios de préparation. Toutes les

informations retrouvées au cours du scénario sous DrugCam® Assit correspondent exactement aux exemplaires du logiciel CHIMIO®. (Exemple d'écran du module figure 10)

En effet le module est en interface avec le logiciel de prescription CHIMIO® et peut donc communiquer aux préparateurs les différentes étapes de la préparation comme une fiche de fabrication (cf. figure9). La préparation se déclenche sur l'écran lorsque l'étiquette patient est montrée et l'enregistrement de la vidéo se termine si toutes les étapes sont validées lorsque l'étiquette patient collée sur la préparation est montrée à son tour.

Chaque étape clé de la préparation doit être présentée au boîtier de la caméra afin que le logiciel « assist » valide la correspondance avec la fiche de fabrication. Si le logiciel valide l'étape, le préparateur peut passer à l'étape suivante sinon il est prévenu par une alerte que le contenant ou le volume n'est pas conforme aux indications et il doit rectifier son erreur.

Le pharmacien doit ensuite valider la conformité de la préparation en visualisant à posteriori ou en direct les étapes critiques de la préparation grâce au deuxième module de **DrugCam®**, « **control** ». Il permettra de « libérer » la préparation si celle-ci est correcte ou bien de la mettre en « quarantaine » ou encore de la « détruire » si elle ne correspond pas à la fiche de fabrication. (Exemple d'écran du module figure 11)

Ce module est accessible via une plateforme internet.

L'objectif est de sécuriser la préparation des chimiothérapies à la fois sur l'aspect qualitatif (dispensé le bon produit au bon patient) que sur l'aspect quantitatif (une préparation à la bonne dose) en vérifiant en temps réel par un contrôle visuel digitalisé.

Les enregistrements vidéo seront sauvegardés pendant 1an et les rapports PDF pendant 10ans.

Plusieurs études ont décrit ce dispositif et évaluer ses performances. D'après Benizri et al. aucun impact des conditions de lumière n'a été observé dans aucun des tests, la sensibilité est de 100% pour 84,2% des flacons et la précision est d'au moins 98,5% pour tous les flacons (79). L'analyse quantitative a été évaluée en détectant 10 mesures de chaque graduation pour les seringues. Le taux d'erreur d'identification est de 2,1%. Aucune erreur d'identification n'a été observée pour les seringues de 5 ml, 10 ml et 30 ml. Les erreurs d'identification sont principalement retrouvées dans les seringues de 1 ml avec le taux le plus élevé de 5,29% (214/4040).

Laplace et al. ont comparé le système DC en simulation au double contrôle visuel, avec notamment le contrôle de 600 volumes de seringues par les deux techniques (20 volumes différents durant 30 jours). Le taux d'erreurs pour le double contrôle visuel est de 4% et celui pour le contrôle par DC est de 0,17% (80)

Pour ce dispositif de contrôle la limite admissible d'erreurs de volume est de 5%.

Il est à noter que le système n'a pas pour but de remplacer le préparateur en pharmacie. DC doit plutôt être considéré comme une aide et un soutien pour améliorer les conditions de travail (laissant plus de temps pour effectuer d'autres tâches). Il apporte sécurité et accompagnement au préparateur qui peut à tout moment revoir ses manipulations en cas de doute ou d'interruption.

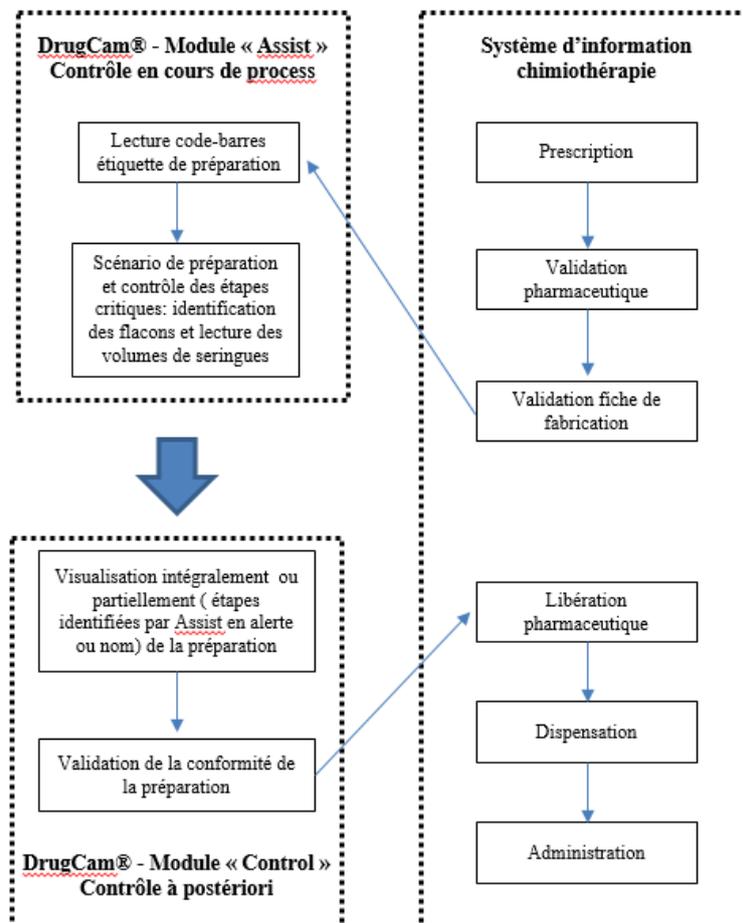


Figure 9: Lien entre les modules du dispositif DrugCam® et le système d'information du circuit des chimiothérapies

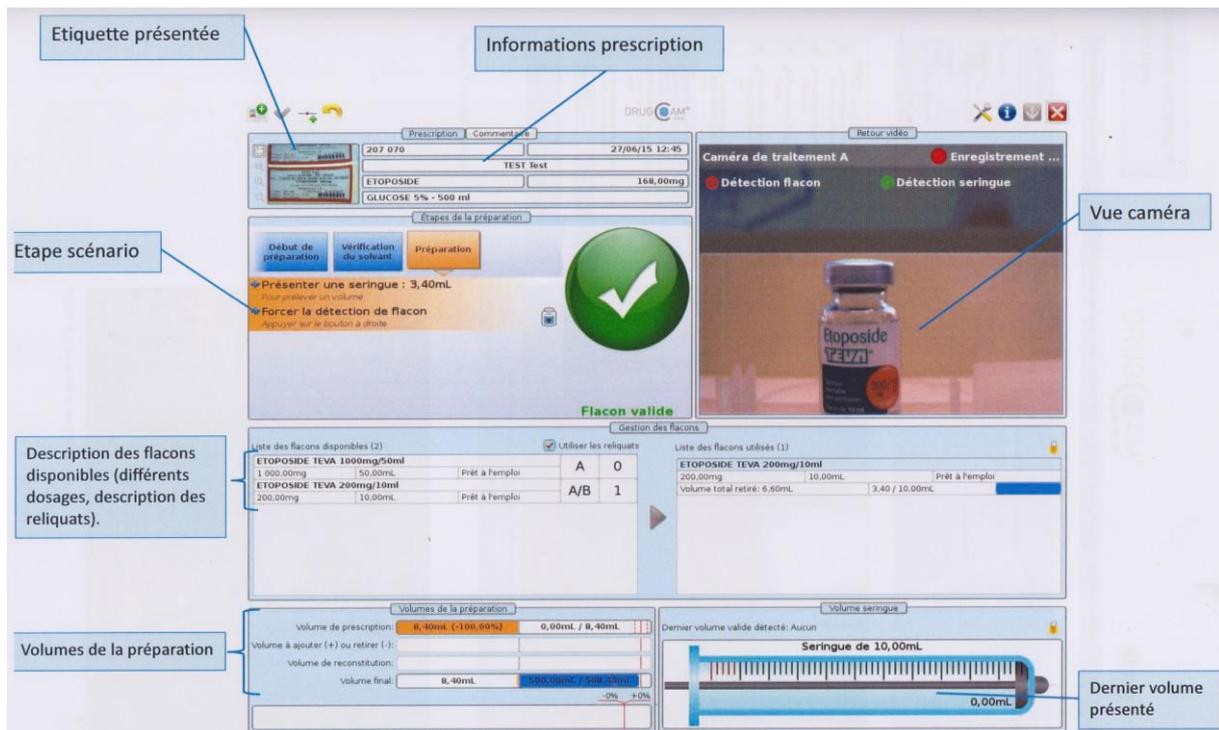


Figure 10: Ecran du Module Assist

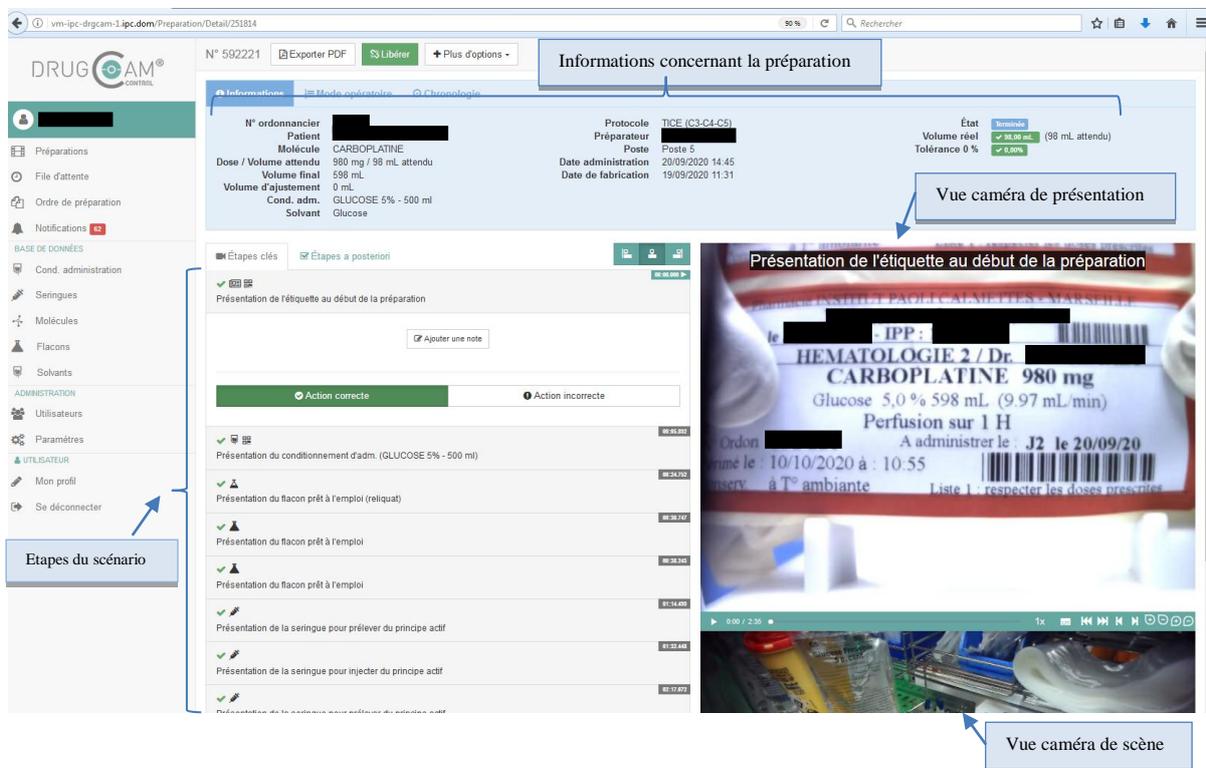


Figure 11: Ecran du module Control

### **3- Chronologie de l'installation de DrugCam® à l'IPC**

La technologie DrugCam® a été brevetée le 08 avril 2011 sous le titre de « Dispositif permettant un enregistrement des étapes de fabrication d'une préparation pharmaceutique et procédé d'enregistrement apparenté ». C'est au sein de l'URC du CHR de la Rochelle que le pré-prototype a pu réaliser son étude de faisabilité et c'est dans deux établissements de santé supplémentaires que le dispositif est testé, le Centre Hospitalier du Havre et l'Institut Paoli-Calmettes.

C'est en 2013 plus précisément que l'IPC devient centre testeur de DrugCam®.

De mars 2014 à mai 2015 il y a eu une phase de validation des performances du dispositif. Puis l'interface des logiciels Chimio® et DrugCam® est faite en deux temps, en août 2015 avec l'installation de la version 1 puis en juin 2016 avec la version 2 plus aboutie. A l'Institut Paoli-Calmettes, l'utilisation de DrugCam® en production a débuté janvier 2017 après validation fonctionnelle de cette V2.

De Janvier à Février 2017 10 à 30% de la production a été effectuée sur DrugCam®.

En Mars 2017 : Passage à l'intégralité de la production à effectif constant préparateurs et pharmaciens mais il n'y avait encore que 84% de préparations avec DrugCam®

Ce logiciel ne cesse d'évoluer au fil des années et des mises à jour récurrentes permettent de perfectionner la technicité et la sécurité du dispositif.

En Octobre 2020 nous sommes à la version V2.8.1 pour le module Control et la version V1.10 pour le module Assist.

### **4-Exemples pratiques et descriptions des scénarios :**

- *Paramétrage :*

Dans un premier temps il faut une étape de paramétrage pour que les différentes données du flacon qui vont être lues par la caméra soient correctement reconnues. Cet apprentissage est

indispensable pour tout nouveau référencement afin de permettre une intégration des données de reconnaissance de l'étiquette dans la base des données du logiciel DrugCam® avant l'utilisation en production. Pour cela une vidéo du flacon est faite pour visualiser l'étiquette dans son intégralité. La vidéo est traitée par les ingénieurs d'Eurekam qui enregistre ensuite l'apprentissage des flacons dans la base de données. La reconnaissance des flacons est faite soit sur les informations de l'étiquette du flacon, soit, sur un code-barres type Datamatrix, QR code, EAN, Code128, etc. présent lui aussi sur les flacons.

Le système de caméra est capable de lire des seringues de différents fournisseurs, il faut cependant que celles-ci soient présentées correctement à la caméra. La seringue doit être présentée sur le support prévu à cet effet, avec le piston du côté gauche.

- *Le scénario :*

La décomposition des scénarios est représentée sur la figure 12

Dans un scénario standard il y a :

- La présentation de l'étiquette à la caméra pour le démarrage de la préparation
- Présentation du solvant pour son contrôle
- Présentation du ou des flacon(s) pour l'identification des flacons de cytotoxiques via data matrix ou reconnaissance de l'étiquette.
- Présentation du volume de médicament prélevé pour le contrôle de la dose utilisée
- Présentation de la seringue vide après l'injection dans le conditionnement final
- Présentation de l'étiquette qui va être collée sur la préparation finale pour vérifier les données et clôturer la préparation

Il existe des étapes supplémentaires s'il y a un ajout ou une purge de solvant nécessaire dans la poche ou s'il faut une reconstitution.

Les règles de fonctionnement des scénarios sont les suivantes :

- Au moment de leur utilisation, tous les flacons et les volumes doivent être présentés à la caméra.
- Les flacons de lyophilisats sont présentés avant et après la reconstitution
- La seringue doit toujours être présentée vide pour confirmer l'ajout d'un volume.

Dans certains cas, la détection automatisée ne fonctionne pas (poche, diffuseur sans data matrix, flacon sans apprentissage, volume de seringue de produit coloré foncé). Le préparateur peut alors utiliser l'indexation « manuelle » qui permettra au pharmacien d'effectuer le contrôle à posteriori et de garder une traçabilité de l'action effectuée.

Exemple pour un scénario d'une préparation de Carboplatine (poche PAE) :

Une fois que le médecin a prescrit et demandé le protocole pour un patient donné sur le logiciel Chimio® et que le pharmacien a donné sa validation pharmaceutique sur ce même logiciel, les prescriptions de cytotoxiques peuvent être fabriquées. La fiche de fabrication est alors éditée ainsi que l'étiquette patient contenant les instructions nécessaires à la fabrication de la préparation (données patient, DCI, dose, solvant, conditionnement...). Ces données sont transférées entre le logiciel Chimio® et DrugCam® Assit permettant ainsi au préparateur d'avoir toutes les informations nécessaires pour la fabrication en se connectant à DrugCam® Assit.

⇒ Description des étapes sur Assit :

1-Lancement du scénario de préparation à la lecture de l'étiquette : identification du numéro d'ordonnancier par code-barres : Début d'une préparation d'une poche de Carboplatine à 980mg dans 598mL de Glucose 5%.

2-Demande de présentation du conditionnement d'administration : Glucose 5%-500ml

3- Identification des flacons de cytotoxique via data matrix ou reconnaissance de l'étiquette :

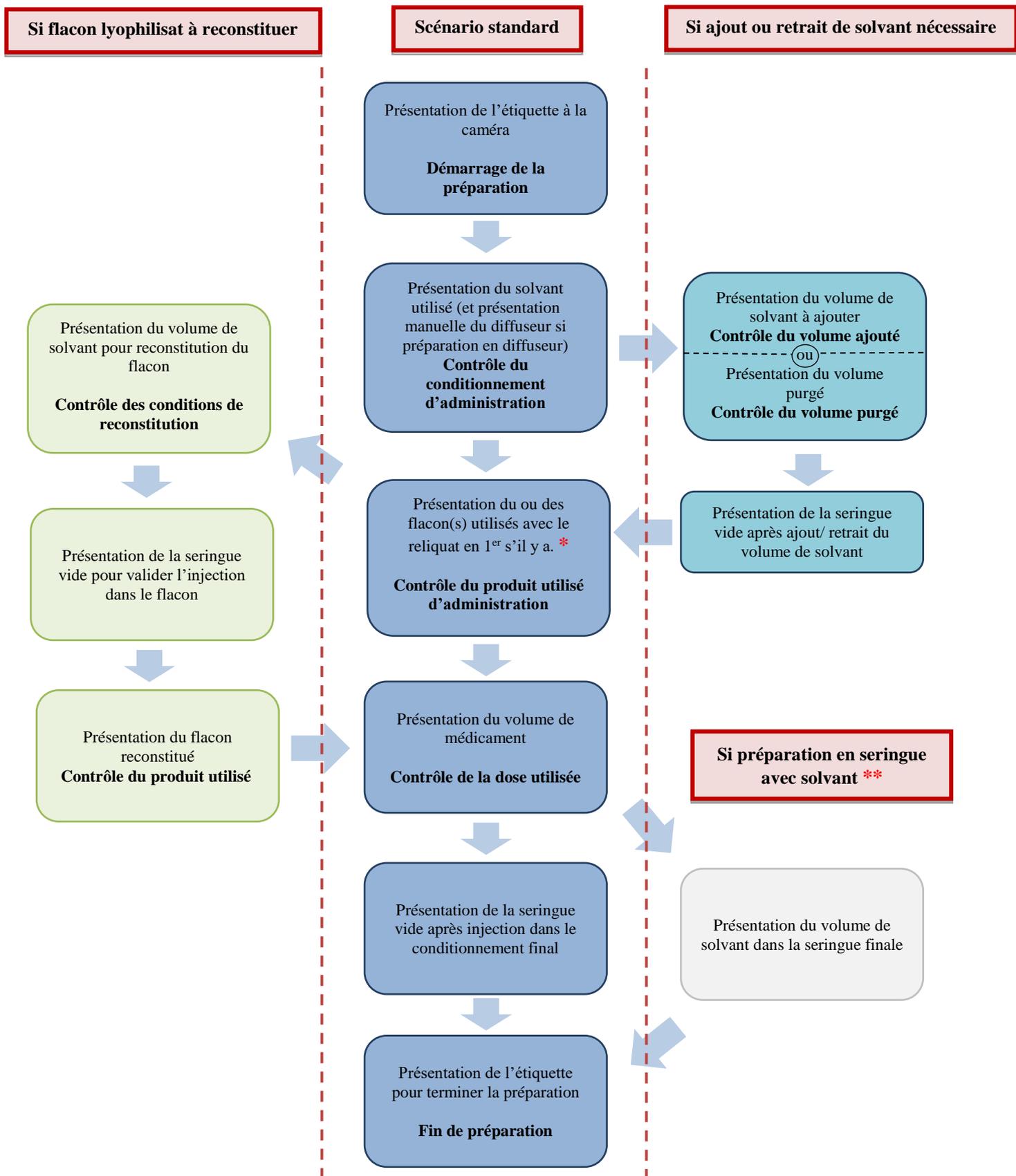
Demande de présentation d'un flacon reliquat de 11,25 mL de Carboplatine 600mg/60mL puis de deux flacons pleins de Carboplatine 600mg/60 ml.

4- Demande de présentation d'un premier volume de 50 ml puis de la seringue vide après injection dans la poche. Ensuite demande de la présentation d'un second volume de 48 ml et de la seringue vide.

5-Présentation et vérification de l'étiquette : fin de la préparation

⇒ Description des étapes sur DC control :

Une fois la préparation terminée, le pharmacien contrôle par le biais de DC Control les différentes étapes. Celles qui ont été en alerte durant la préparation verront un logo d'une « croix » rouge apparaître et celles où aucune alerte n'a eu lieu auront un « ok » vert. L'utilisation du mode manuel par le préparateur est signalée par un logo de « main ». Si besoin le pharmacien a aussi accès à la vidéo de scène pour voir en continue toute la préparation. Les images du contrôle de la préparation par le module DC Control sont en annexe 1.



\* : La présentation de la totalité de chaque reconstitution se fait l'une après l'autre

\*\* : Pour les seringues constituées uniquement de PA, le volume de PA prélevé dans la seringue est présenté directement

Figure 12: Décomposition des scénarios

## PARTIE II : Evaluation du système à l'Institut Paoli-Calmettes

### A- Analyse de la méthode de contrôle des préparations

Grâce à l'extraction des données du système DrugCam® nous avons pu analyser les différentes caractéristiques d'une préparation.

#### 1- Type de préparation

173725 chimiothérapies ont été préparées et libérées par DrugCam® de 2017 à 2019. Parmi celles-ci, 105 (0,6%) ont été détruites.

Les essais cliniques représentent 4,06% (n=7051) des préparations totales effectuées depuis août 2017 et 0,15%(n=263) sont des ATU (Autorisation temporaire d'utilisation).

L'évolution au cours des 3 années est la suivante :

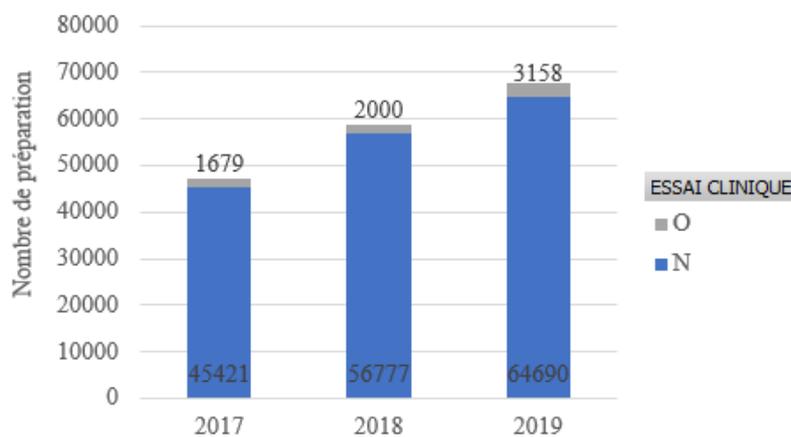


Figure 13: Nombre de préparations réparties par type en fonction des années (O=Essai clinique ; N= non essai clinique)

Le taux de préparations effectuées sur DrugCam® a représenté 78% en 2017, 93,5% des préparations de 2018 et 99,7% des préparations de 2019.

## 2- Evaluation des temps de préparation :

### 2.1- Temps global au cours des 3ans :

Nous avons pu voir qu'en 3 ans la durée moyenne de préparation a diminué. Elle évolue de 3 minutes et 52 secondes en 2017 à 3 minutes et 20 secondes en 2018 et atteint jusqu'à 2 minutes et 40 secondes en 2019. Ce qui nous fait une diminution de 1minute et 11 secondes depuis 2017. La figure 3 représente le temps moyen de préparation par année, englobant toute les préparations (essai clinique et non essai clinique).

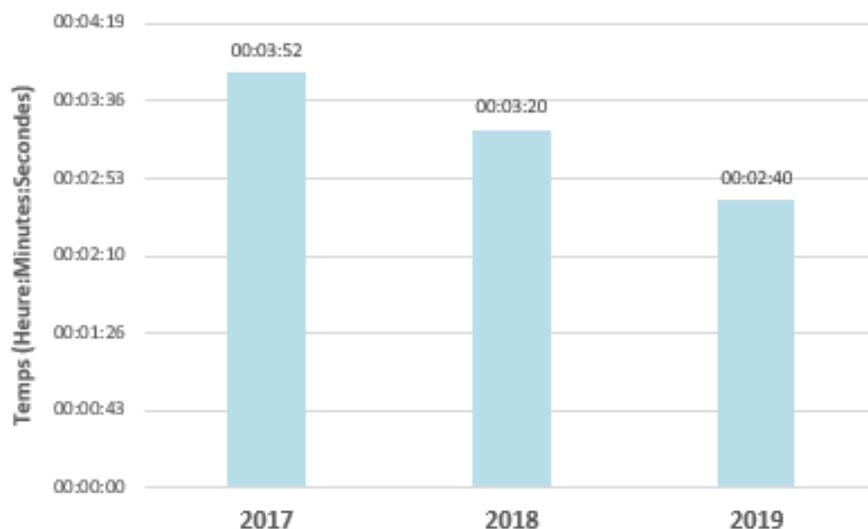


Figure 14: Temps moyen de préparation

### 2.2- Temps par préparateur :

Nous remarquons la même tendance de courbe en observant ce temps moyen de préparation par préparateur. Nous avons établi ces moyennes de temps pour neuf préparateurs présents depuis 2017 à l'URC (cf. figure 15). Nous retrouvons une diminution en moyenne de 1minute et 07 secondes cependant il existe des disparités entre préparateurs. La diminution du temps moyen de préparation va de 3 min et 24 secondes à 45 secondes. Certains préparateurs

débutent les préparations de chimiothérapie alors que d'autres ont plusieurs années d'expérience. C'est le cas du préparateur n°7 qui a débuté la préparation de chimiothérapie en 2017 et qui a eu la plus grande diminution du temps moyen de préparation.

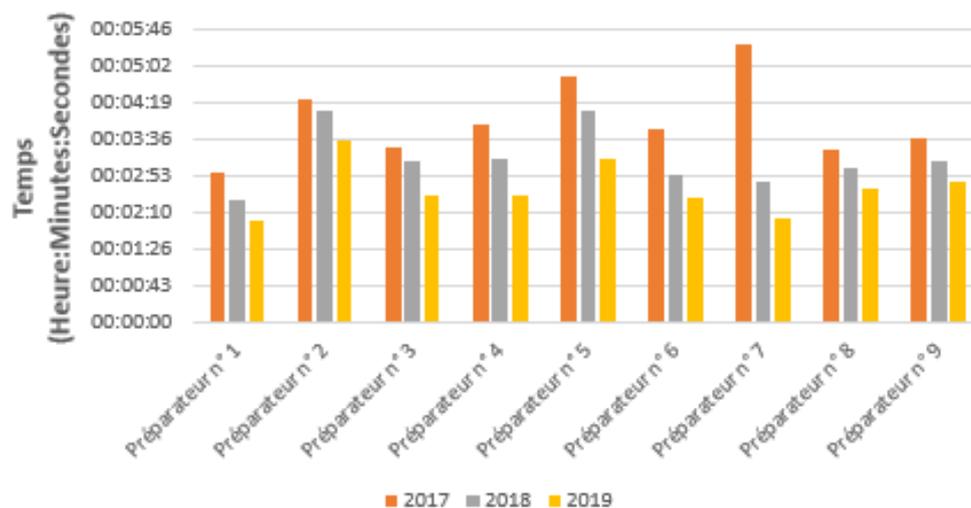


Figure 15: Temps moyen de préparation par préparateur et par an

Nous observons également des différences de temps de préparation parmi les préparateurs expérimentés. En 2019, chez les neuf préparateurs qui manipulaient avec DrugCam<sup>®</sup> depuis 2017, le temps moyen de préparation maximum est de 3 min et 34 secondes et le temps moyen de préparation minimum est de 2 min.

### 2.3- Temps par type de préparation :

La durée des préparations dépend aussi de la molécule utilisée.

209 DCI hors essais cliniques ont été utilisées et leur durée moyenne de préparation sont classée selon trois catégories : Supérieure ou égale à 20 minutes ; entre] 20-10] minutes, entre]10 -5] minutes, entre]5-3] minutes et inférieure ou égale à 3 minutes.

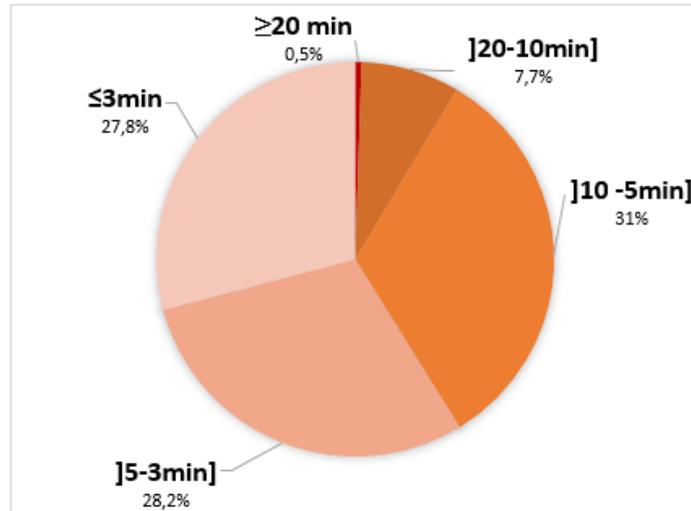


Figure 16: Pourcentage de type de molécules en fonction de la durée moyenne de préparation

La durée moyenne de préparation la plus longue correspond à la Carmustine avec une moyenne de 24minutes. Seulement 3 préparations de Carmustine ont été effectuées. Cette molécule nécessite une étape de fabrication particulière avec deux étapes de reconstitution. La durée moyenne de préparation la plus courte est retrouvée avec le Trastuzumab SC avec une durée moyenne de 1minute et 20secondes et l'Etoposide avec une durée moyenne de 1min 49secondes.

Pour exemple, nous retrouvons pour un temps moyen de préparation :

-Entre] 20-10] minutes : Melfalan, Amsacrine, DCI qui nécessitent un grand nombre de flacons avec reconstitution.

-Entre] 10 -5] minutes : Cyclophosphamide, Bendamustine, Carfilzomib, ou encore la Dacarbazine, DCI nécessitant également toutes une reconstitution.

-Entre] 5-3] minutes : Fluorouracile, Gemcitabine, Rituximab, Pemetrexed, Bléomycine, Vinblastine...

-Inférieure ou égale à 3 minutes : Paclitaxel, Oxaliplatine, Carboplatine, Cisplatine Irinotécan...

Pour comprendre cette répartition, nous avons calculé les temps moyens de préparation en fonction des caractéristiques qui peuvent impacter le temps d'une préparation. En effet, le temps de préparation va être dépendant entre autre de la nécessité d'une reconstitution ou non, du nombre de flacons utilisés, de la nature du conditionnement d'administration.

Les temps moyens dans ces différentes situations sont représentés dans les figures 17 et 18. Pour plus de précision, nous avons exclu les molécules essais cliniques de cette étude.

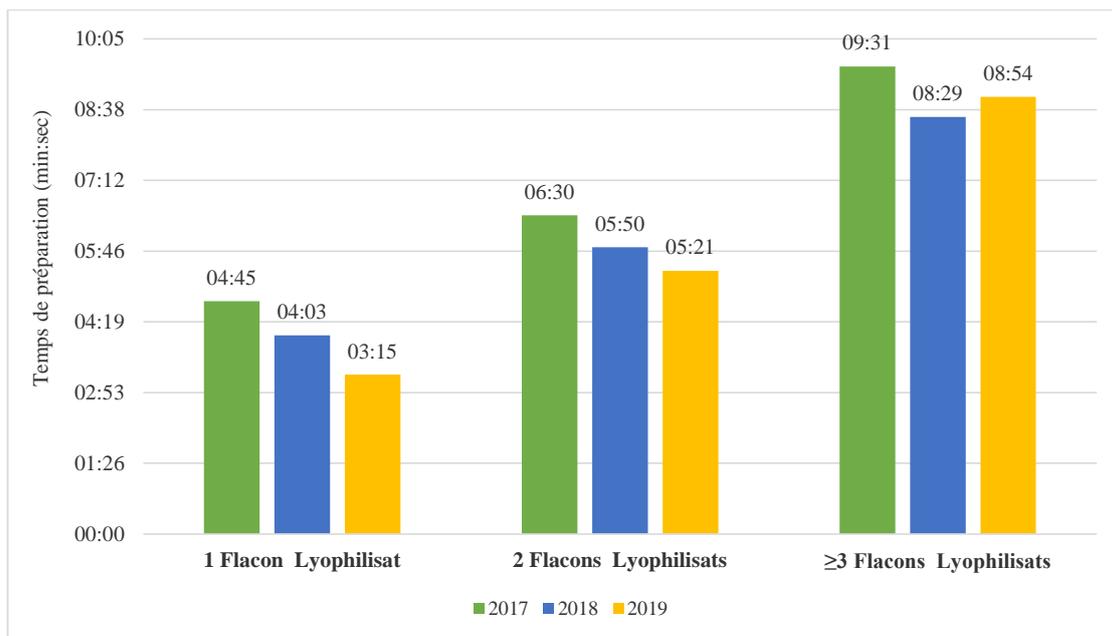


Figure 17: Temps de préparation des flacons lyophilisés par an

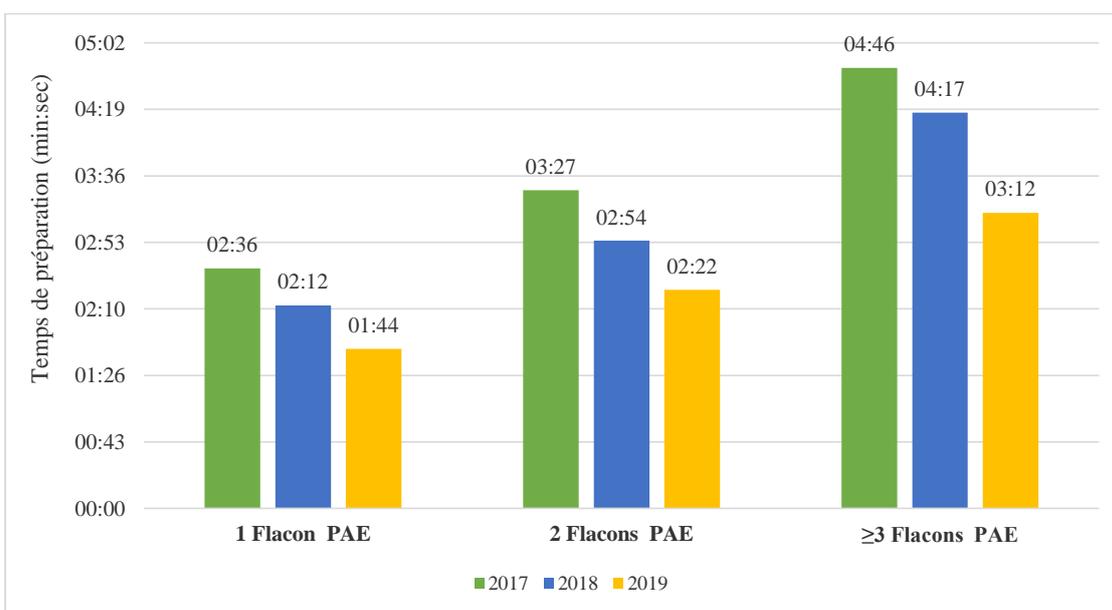


Figure 18: Temps de préparation des flacons prêts à l'emploi par an

Dans les tableaux 1 et 2 sont représentés les temps de préparation moyen en fonction du conditionnement final de 2017 à 2019 pour les molécules les plus fréquemment utilisées en PAE et en Lyophilisat.

Forme commerciale	Conditionnement final	DCI Anticancéreux	Nombre de préparation	Temps moyen de préparation (mm:ss)	Écart-type (mm:ss)
<b>PAE</b>	<b>POCHE</b>	<b>PACLITAXEL</b>	<b>19196</b>	<b>01:56</b>	<b>01:07</b>
		2017	5507	02:34	
		2018	6523	01:53	
		2019	7166	01:25	
		<b>OXALIPLATINE</b>	<b>7846</b>	<b>02:04</b>	<b>00:58</b>
		2017	2295	02:32	
		2018	2635	02:05	
		2019	2916	01:38	
		<b>ETOPOSIDE</b>	<b>6610</b>	<b>01:49</b>	<b>01:06</b>
		2017	1989	02:16	
		2018	2169	01:52	
		2019	2452	01:20	
		<b>GEMCITABINE</b>	<b>6338</b>	<b>02:21</b>	<b>18:38</b>
		2017	1808	02:28	
		2018	2276	02:52	
		2019	2254	01:37	
		<b>CARBOPLATINE</b>	<b>5805</b>	<b>02:20</b>	<b>01:05</b>
		2017	1793	02:46	
		2018	1880	02:21	
		2019	2132	01:54	
		<b>DOXORUBICINE</b>	<b>5413</b>	<b>02:35</b>	<b>01:20</b>
		2017	1376	03:06	
		2018	2075	02:31	
		2019	1962	02:16	
		<b>CISPLATINE</b>	<b>5337</b>	<b>02:23</b>	<b>01:15</b>
		2017	1830	02:47	
		2018	1749	02:26	
		2019	1758	01:51	
		<b>IRINOTECAN</b>	<b>5173</b>	<b>01:50</b>	<b>00:52</b>
		2017	1336	02:16	
		2018	1884	01:50	
		2019	1953	01:29	
		<b>RITUXIMAB</b>	<b>4158</b>	<b>03:21</b>	<b>01:27</b>
		2017	1233	04:00	
		2018	1380	03:23	
		2019	1545	02:41	
		<b>FLUOROURACILE</b>	<b>1494</b>	<b>01:43</b>	<b>01:10</b>
		2017	624	01:58	
		2018	502	01:40	
		2019	368	01:21	
<b>PAE</b>	<b>DIFFUSEUR</b>	<b>FLUOROURACILE</b>	<b>12731</b>	<b>04:45</b>	<b>01:58</b>
		2017	3663	05:31	
		2018	4438	04:45	
		2019	4630	04:01	

Tableau 1: Résultats des temps de préparation pour les 10 molécules les plus utilisées sous forme PAE

Forme commerciale	Conditionnement final	DCI Anticancéreux	Nombre de préparation	Temps moyen de préparation (mm:ss)	Écart-type (mm:ss)
<b>LYO</b>	<b>POCHE</b>	<b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b>	<b>7890</b>	<b>05:23</b>	<b>02:58</b>
		2017	2079	06:25	
		2018	2729	05:32	
		2019	3082	04:24	
		<b>TRASTUZUMAB</b>	<b>5079</b>	<b>05:15</b>	<b>02:31</b>
		2017	1495	06:37	
		2018	1797	05:42	
		2019	1787	03:20	
		<b>PEMETREXED</b>	<b>1473</b>	<b>04:36</b>	<b>01:33</b>
		2017	496	05:17	
		2018	496	04:38	
		2019	481	03:45	
		<b>BENDAMUSTINE</b>	<b>1463</b>	<b>07:46</b>	<b>03:11</b>
		2017	364	08:51	
		2018	363	08:12	
		2019	736	06:51	
		<b>CARFILZOMB</b>	<b>1457</b>	<b>06:34</b>	<b>03:35</b>
		2017	212	09:10	
		2018	305	07:41	
		2019	940	05:25	
		<b>DACARBAZINE</b>	<b>974</b>	<b>07:56</b>	<b>03:28</b>
		2017	301	08:45	
		2018	381	08:16	
		2019	292	06:29	
		<b>BLEOMYCINE</b>	<b>925</b>	<b>04:10</b>	<b>01:29</b>
		2017	313	04:25	
		2018	404	04:07	
		2019	208	03:53	
		<b>VINBLASTINE</b>	<b>859</b>	<b>03:47</b>	<b>01:28</b>
		2017	252	04:14	
		2018	335	03:57	
		2019	272	03:06	
<b>LYO</b>	<b>SERINGUE</b>	<b>BORTEZOMIB</b>	<b>2344</b>	<b>03:25</b>	<b>01:36</b>
		2017	1001	03:40	
		2018	1064	03:13	
		2019	1083	03:03	
		<b>AZACITIDINE</b>	<b>1871</b>	<b>02:31</b>	<b>01:00</b>
		2018	514	02:43	
		2019	2653	02:25	

Tableau 2: Résultats des temps de préparation pour les 10 molécules sous forme Lyophilisat (LYO)

### **3-Evaluation des Temps de libération**

La libération d'une préparation de chimiothérapie est sous la responsabilité d'un pharmacien. Le module DrugCam® Control permet au pharmacien ou à un interne de visualiser l'ensemble des étapes clés d'une préparation, d'analyser les étapes signalées en erreur en cours de préparation avec si besoin le visionnage du film de la préparation.

La moyenne en 2017 d'une libération a été de 9 min et 24 secondes. Elle a chuté en 2018 avec une moyenne de 3min et 54 secondes pour se stabiliser en 2019 à 6min et 24 secondes.

### **4- Evaluation des Faux Négatifs (FN)**

Les Faux Négatifs correspondent à une « présentation exacte non reconnue » et définie comme une étape en erreur par DrugCam® qui va émettre une alerte.

Nous retrouvons ces FN à différentes étapes de la préparation, principalement lors de la :

- Présentation d'un flacon
- Présentation d'une seringue de prélèvement

Concernant la présentation des flacons nous observons un taux de FN en diminution au cours des années en passant de 15% en 2017 à 12,4% en 2018 et 6,97% en 2019.

En 2019, les spécialités ayant les pourcentages les plus élevées de FN flacons sont :

- Crisantaspase 10000UI ERWINASE® (100%)
- Melphalan ALKERAN® (90,5%)
- Ipilimumab YERVOY® (75%)
- Amsacrine AMSALYO® (66,7%)
- Doxorubicine lyoph. Iah, ADRIBLASTINE® (66,67%)
- Asparaginase, KIDROLASE® (55,97%)
- Blinatumomab, BLINCYTO® (55,53%)
- Arsenic trioxyde TRISENOX® (55,53%)

Parmi ces flacons, plusieurs éléments peuvent expliquer le taux important de FN. L'ALKERAN® comme l'ERWINASE® posent régulièrement des problèmes de rupture avec l'utilisation de produits d'importation nécessitant un nouvel apprentissage de l'étiquetage. L'écriture verticale sur le TRISENOX® anciennement présenté en ampoule pose des problèmes d'identification. La taille très petite des flacons et donc des étiquettes (BLINCYTO®, ERWINASE®) peut également être un élément d'explication. Certains flacons comme la KIDROLASE® présentent des problèmes de lisibilité de l'étiquette.

Concernant la présentation des seringues après prélèvement, le taux de FN était de 4,75% en 2017 puis 8,3% en 2018 et enfin 6,7% en 2019.

## **5-Evaluation de l'utilisation du mode manuel**

L'utilisation du mode manuel permet un contournement du système de DrugCam®. C'est-à-dire une volonté du préparateur d'effectuer soit une action prévue qui n'est pas reconnue par le logiciel, soit une action non prévue qui n'est pas décrite dans le scénario. Le but de cette partie est d'identifier dans quelles situations ce mode est utilisé.

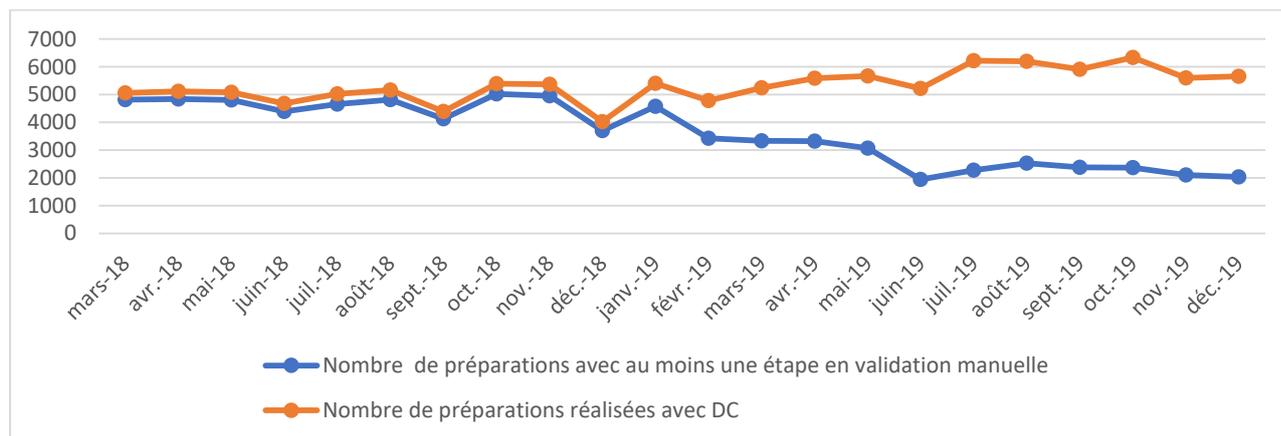
En 2019, sur les 67848 préparations toutes confondues (libérées et détruites), 33383 ont eu recours à au moins une trace manuelle sur Assit par le préparateur soit 49%. Dans 63% de ces préparations-là, la trace manuelle est unique et on retrouve plus de 2 traces manuelles dans seulement 14% des cas. Ce qui nous prouve que l'usage du mode manuel est utilisé en majorité pour une à deux actions précises dans une préparation.

Par contre si nous considérons les préparations détruites seules, 86,2% d'entre elles ont eu recours au mode manuel.

Le mode manuel est principalement utilisé aux étapes suivantes : la présentation d'un conditionnement d'administration, d'un flacon, la présentation d'une seringue, l'indexation manuelle, et la présentation d'une étiquette. Nous observons une diminution des traces manuelles en 2019 par rapport à l'année 2018 (figure 18) qui était alors de 78% (les traces sont recensées qu'à partir de mars 2018). Hors conditionnement d'administration, nous observons une diminution de 11% entre 2018 et 2019 du taux de validation manuelle. Pour les conditionnements d'administration, le taux de validation manuelle diminue de 47% sur la

même période. Sachant que les diffuseurs que nous utilisons ne sont pas reconnus par le système de caméra DC, nous estimons à 100% les présentations de diffuseur en mode manuel.

La diminution progressive des traces manuelles visibles dans la figure 19, peut être expliquée par la diminution de trace manuelle du conditionnement d'administration avec l'arrivée progressive depuis 2019 de Data Matrix sur les poches de solvant.



**Figure 19: Evolution du nombre total de préparations et du nombre de préparations avec des traces manuelles de mars 2018 à décembre 2019**

- *Présentation de flacon en mode manuel*

Parmi toutes les préparations de 2019, 8,5% comporte au moins une présentation manuelle de flacon. Si l'on considère que les préparations non essais cliniques ce pourcentage est de 4,1% Il est par contre de 99,1% parmi les préparations essais cliniques.

Les essais cliniques ont des flacons avec des sur-étiquettes correspondant au nom de l'essai, au numéro de lot et de la date de péremption du flacon. Chaque essai dispose d'une étiquette différente, le système DrugCam® n'est pas en mesure de reconnaître l'étiquette comme tel mais il va vérifier le bon numéro d'attribution et de nom d'essai. Une évolution du système courant 2020 est en cours pour remédier à ce problème.

Au niveau des préparations non essais cliniques nous avons établi pour chaque DCI, le pourcentage de préparations ayant recours à une présentation de flacon en manuel par rapport

au nombre total de préparations pour cette molécule. Cela nous permet de savoir pour quelles molécules la présentation en manuel du flacon est la plus importante.

Du fait de l'absence d'apprentissage des flacons, un taux de validation manuelle à 100% est observé pour quelques DCI très peu utilisées qui représentent seulement 0,1% des préparations (Gemtuzumab, pegasparginase, mogamulizumab...).

Le tableau 3 représente en vert, les DCI avec le taux de présentation de flacon en manuel le plus élevé (hors 100%).

Sur les 20 DCI les plus utilisées (qui englobent le ¾ des préparations), seulement 5 molécules ont un taux supérieur au taux moyen global de 4,1% : (Fluorouracile (5,68%) ; Cytarabine (6,07%) ; Irinotécan (13,36%) ; Trastuzumab (11,7%) ; Vincristine (7,10%)). Ces DCI sont représentées en rouge dans le tableau 3.

DCI HORS EC	Nombre de flacons en manuel	Nombre total	% Flacons manuels / Flacons totaux	%Flacons FN / Flacons totaux
TRABECTEDINE Sarcome	29	43	67,44%	13,95%
DACARBAZINE	163	292	55,82%	43,50%
MELPHALAN	33	73	45,21%	90,41%
IPILIMUMAB	5	12	41,67%	75,00%
ARSENIC Trioxyde	128	371	34,50%	55,53%
DOXORUBICINE lyoph. IAH	2	9	22,22%	66,70%
IRINOTECAN	261	1953	13,36%	7,68%
FLUDARABINE	85	679	12,52%	8,25%
TRASTUZUMAB	228	1948	11,70%	29,98%
CYTARABINE	171	2818	6,07%	5,71%
FLUOROURACILE	284	4999	5,68%	3,12%

Tableau 3: Exemple de taux de présentation de flacon en manuel

Nous remarquons que parmi ces molécules avec un taux de validation manuelle important, le taux de Faux Négatifs précisé dans la dernière colonne du tableau est également important.

Pour comprendre ces taux de validation manuelle, nous avons établi pour plusieurs molécules, la courbe représentant le taux de présentation du flacon en manuel par mois durant l'année 2019. Dans la figure 20, les courbes révèlent un pic au cours de l'année du taux de validation

manuelle .L'absence d'apprentissage lors d'un changement de référence, d'une rupture ou d'un changement d'étiquetage est la cause la plus probable. Lorsque l'utilisation du mode manuel est récurrente ou longue dans le temps, nous nous tournons plutôt sur une difficulté de lecture de l'étiquette ou du data matrix de la part de la caméra comme pour la Dacarbazine, la Trabectedine, Arsenic Trioxyde (figure 21).

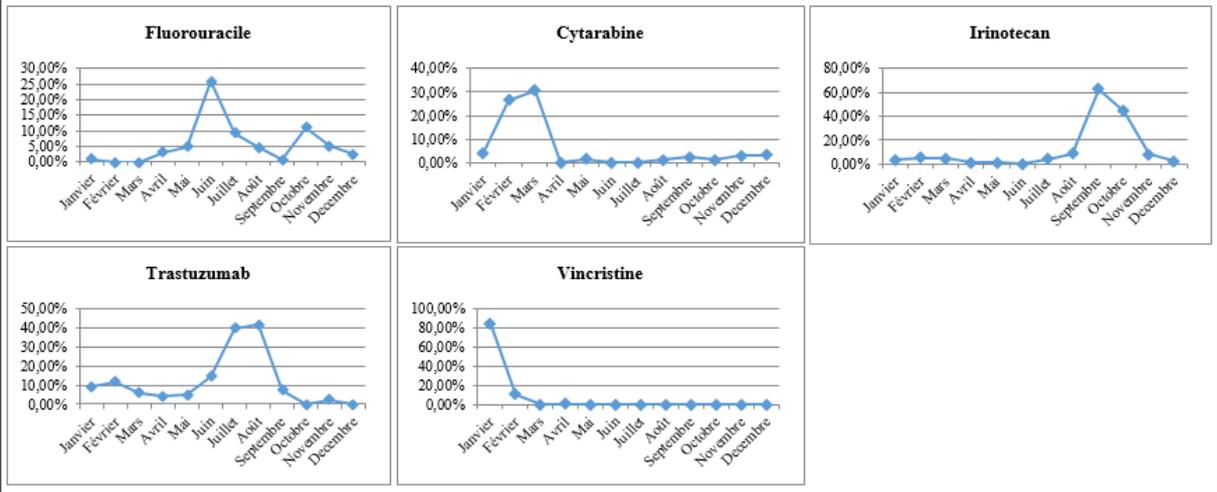


Figure 20: Taux des flacons présentés en manuel pour le Fluorouracile, la Cytarabine, l'Irinotecan, le Trastuzumab et la Vincristine durant l'année 2019 (%)

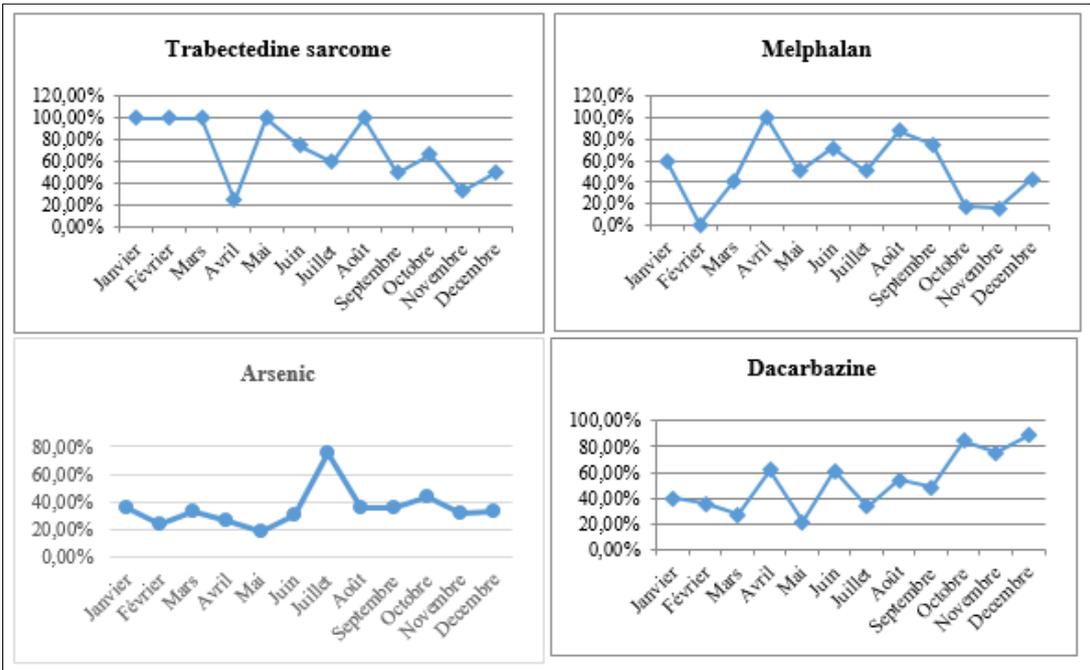


Figure 21: Taux des flacons présentés en manuel pour la Trabectedine, le Melphalan, l'Arsenic et la Dacarbazine durant l'année 2019 (%)

- *Présentation de seringue en mode manuel*

Parmi toutes les préparations de 2019, 7,3% comportent au moins une présentation manuelle de seringue. Ce pourcentage diminue à 1,38% sans les molécules colorées.

Au niveau des préparations non essais cliniques nous avons établi pour chaque DCI, le pourcentage de préparations ayant recours à une présentation de seringue en manuel par rapport au nombre total de préparations pour cette molécule. Les molécules ayant un taux supérieur à la moyenne sont représentées dans le tableau 4. Les molécules surlignées en orange sont celles qui sont colorées. Nous notons pour ces dernières que les taux de présentations de seringues en manuel sont les plus hauts.

DCI hors Essai Clinique	Nombre de préparations globales	% de présentation des seringues en manuel
DOXORUBICINE billes100-300µ	3	100,0%
DOXORUBICINE lyoph. IAH	9	100,0%
EPIRUBICINE Intrahépatique	10	100,0%
MITOMYCINE C endovésicale	251	100,0%
EPIRUBICINE	1604	99,9%
DAUNO/CYTA liposomale	40	97,5%
DOXO LIPO PEG (CAELYX)	359	93,6%
MITOXANTRONE	34	91,2%
DOXORUBICINE	1962	89,6%
DAUNORUBICINE	91	85,7%
MITOMYCINE C	53	71,7%
AMSACRINE	3	66,7%
CRISANTASPASE 10000UI	13	23,1%
BLINATUMOMAB	18	22,2%
METHYLPREDNISOLON IT	593	13,5%
DACTINOMYCINE	57	10,5%

**Tableau 4: Proportion des préparations présentant des seringues en manuel par DCI**

Parmi toutes les molécules colorées (6,9%) des préparations en 2019, nous retrouvons 86% de présentations en manuel.

Les molécules colorées présentent des difficultés d'identification du volume des seringues imposant le mode manuel dans la majeure partie des cas. Certaines molécules (Méthotrexate

et Dactinomycine) de couleur, moins foncées sont détectées par DrugCam® mais avec un taux de Faux Négatifs plus important (respectivement 25% et 35% de FN)

- *Les indexations manuelles*

Les indexations manuelles sont une possibilité pour les préparations de rajouter une étape au scénario. Cela représente 2,41% des préparations totales.

Il y a eu une augmentation de cette pratique à partir d'aout et septembre 2019.

Parmi les molécules non essais cliniques pour lesquelles le mode indexation a été le plus utilisé nous retrouvons le Blinatumomab (100%).

Le Blinatumomab nécessite une étape de plus par l'ajout d'une solution stabilisante dans la poche à perfusion.

En ce qui concerne la plupart des autres molécules, nous retrouvons une étape indexée pour montrer soit un flacon prêt à l'emploi supplémentaire soit une reconstitution d'un flacon lyophilisat. Dans les deux cas il s'agit d'une erreur de reliquat imposant l'utilisation d'un flacon supplémentaire pour la préparation. Les indexations manuelles permettent d'assurer une traçabilité de ces étapes supplémentaires non prévues dans le scénario initial.

## **7- Discussion**

L'analyse des différentes caractéristiques des préparations effectuées sur DrugCam® depuis 2017 nous apporte de nombreuses précisions sur cette nouvelle méthode de contrôle.

Le taux des préparations effectuées sur DrugCam® a pu atteindre 99,7% en 2019. L'exhaustivité du contrôle des préparations de chimiothérapie est un argument important de sécurisation en faveur de cette nouvelle méthode. En comparaison, les méthodes analytiques libératoires nécessitent le prélèvement d'un échantillon qui rend impossible le contrôle des seringues, diffuseurs portables voire des préparations pédiatriques. De plus, la très grande variété des anticancéreux et des nouveaux traitements rend complexe le contrôle analytique limitant encore davantage l'opportunité du contrôle de l'ensemble des préparations de chimiothérapie.

L'analyse du temps de préparation est également particulièrement intéressante dans un contexte de contrôle en cours de process comme DrugCam® puisque la crainte principale va

être de ralentir la production avec des temps de préparation plus longs. Les résultats révèlent un temps de préparation moyen à 2 minutes 40 secondes en 2019 contre 3 minutes 58 secondes en 2017. Cette diminution du temps de préparation est révélatrice d'une phase d'apprentissage par la prise en main du logiciel par les préparateurs. Cette diminution se retrouve que ce soit dans l'analyse du temps de préparation par préparateur ou par type de préparation. La disparité entre les préparateurs est due à leur ancienneté mais aussi à la capacité d'adaptation aux changements des pratiques. En effet, le préparateur n°7 a eu une marge de progression importante, n'ayant jamais manipulé avant et il a appris avec le fonctionnement du dispositif. Cette diminution du temps de préparation même 2 ans après la mise en place est peut-être le témoin d'une phase d'apprentissage sous-évaluée qu'il faudra sans doute intégrer dans la formation et l'évaluation des nouveaux préparateurs.

Plusieurs études ont mesuré le temps de préparation de chimiothérapie. Les temps sont très variables. L'étude de Moines et al. qui compare une technique de préparation de chimiothérapie semi-automatique à une préparation manuelle classique avec double contrôle visuel trouve pour cette dernière une moyenne de temps de préparation de 4min et 36secondes (81).

Une étude faite en 2015 à l'IPC a étudié des temps moyens de préparation avec le double contrôle et avec une installation DrugCam® (82). La comparaison de ces données avec celles retrouvées en production depuis 2017 est particulièrement intéressante et révèle à nouveau une rapide évolution du temps de préparation. Si lors des tests d'installation du dispositif, les écarts étaient importants entre le temps de préparation avec le double contrôle et celui de DrugCam® (variation de 57% pour une préparation lyophilisat et 53,5% pour un PAE), l'écart diminue pour rejoindre en 2019 des temps de préparation qui sont proches voire parfois des gains de temps avec DrugCam® par rapport au double contrôle visuel. A titre d'exemples, même si les volumes des préparations ne sont pas significativement comparables, parmi les poches avec flacon PAE nous retrouvons : le Paclitaxel (1min25s dans notre étude vs 1min38s en 2015), l'Oxaliplatine (1min38s vs 1min44s), la Cisplatine (1min51s vs 1mn33s). Pour les poches avec flacon lyophilisat nous retrouvons : le Cyclophosphamide (4min24s vs 3min25s) le Pemetrexed (3min45s vs 3min45s). Pour les dispositifs (seringues ou diffuseurs), le temps reste supérieur au double contrôle visuel : Les diffuseurs de 5 FU (4min01s vs 3min40s) et les seringues de Bortézomid (3min03s vs 2min25s). En synthèse, un gain de temps peut être observé avec DrugCam® pour les préparations simples (1 flacon

PAE, 1 prélèvement). En revanche, le double contrôle visuel devient plus rapide avec l'augmentation des étapes de préparation. Pour autant, les préparations utilisant un seul flacon PAE avec un prélèvement unique du volume d'anticancéreux représente 52% des préparations en 2019.

D'autre part, la mise en place de DrugCam® a conduit à une réorganisation des ressources à effectif constant avec un déplacement du poste de préparateur effectuant initialement le double contrôle visuel vers un poste de préparation. Le gain de temps observé en 2019 sur plus de 50% des préparations et la réorganisation des ressources soulignent sans aucun doute une plus grande efficacité et un gain de productivité avec l'utilisation de DrugCam®.

Une étude faite à Genève a démontré que lorsque la charge de travail était plus importante, les préparateurs augmentaient leur vitesse de production sans affecter la moyenne de précision de la dose. Cependant, cette accélération du rythme de production manuelle est associée à une plus grande probabilité d'erreurs. En effet dans cette étude, le taux d'erreurs global augmente avec le nombre de préparations effectuées en une heure : 1,8% lors de la fabrication de 8 préparations, 2,7% pour 16 préparations et 5,4% pour 24 préparations ( $p < 0,05$ ) (83).

Il est donc primordial d'adapter les capacités en personnel en fonction des pics d'activité afin de lisser la charge de travail.

La libération pharmaceutique utilisant DrugCam® Contrôle avec la vérification des étapes clés de la préparation est également une spécificité de la mise en place de DrugCam®. En 2017, l'ensemble des étapes du scénario était visualisé lors de la libération pharmaceutique, même les étapes validées par le système. Ce choix était lié à notre position de centre bêta-testeur et au souhait de poursuivre cette évaluation après la mise en place en production. Ceci explique pourquoi la moyenne de libération était de 9min et 24secondes. Une baisse importante est à noter en 2018 (3min 54s), avec une pratique plus adaptée : seules les étapes en erreur par le système sont visualisées. Alors que la mise en place de DrugCam® en 2017 s'était effectuée à effectif pharmaceutique constant, un surnombre d'internes a permis également en 2018 une libération pharmaceutique plus rapide. L'augmentation de plus de 10% de l'activité entraîne une augmentation de ce temps en 2019. Cette étape de libération ainsi qu'un manque de priorisation des poches peut être une cause de retard de dispensation de la chimiothérapie. Plusieurs développements de DrugCam® Control visent à améliorer la priorisation des préparations à libérer et la lisibilité de la nature des erreurs par des logos et

des codes couleurs. Une libération en lot est également maintenant possible pour toutes les préparations sans alerte Assist.

La technologie DrugCam® repose sur la capacité de détection automatique des flacons et des volumes des seringues. Dans certains cas, la présentation du bon flacon ou du bon volume est signalée en alerte par DrugCam®. Ces faux négatifs sont souvent corrélés à des mauvaises présentations à la caméra voire des problèmes d'impression du data matrix. La présentation peut être effectivement à l'envers, non centrée ou sans l'utilisation du socle prévu à cet effet ce qui entraîne une mauvaise visibilité par la caméra. Ces faux négatifs sont inhérents au dispositif DrugCam® et sont la base même de la sécurité de DrugCam® : si la présentation du dispositif ne permet pas d'apporter les éléments discriminants de sa reconnaissance, l'algorithme conclut à une alerte. Inversement, des faux négatifs trop fréquents sont un indicateur du manque de performance de la reconnaissance d'un dispositif et traduisent les limites de DrugCam®. Le suivi des FN peut ainsi fournir des informations quand à une dérive de performance ou de façon plus ciblée sur un changement d'étiquetage d'un flacon. Les algorithmes de détection évoluent régulièrement pour améliorer les performances et trouver le meilleur équilibre entre sécurité et fluidité. Le nombre croissant d'établissements utilisant DrugCam® permet de fournir de nombreuses données aidant l'amélioration de ces algorithmes.

Le suivi des faux négatifs de détection de flacon révèle une diminution régulière depuis 2017 confirmant les améliorations régulières des performances de détection. Une analyse plus fine par spécialité confirme également que certains flacons (Ex : Kidrolase®..) posent plus régulièrement des difficultés de détection.

Nous observons également une diminution du taux de faux négatifs des seringues entre 2018 et 2019, un changement de marché des seringues a permis un gain de performance. Nous avons effectivement fait le choix de supprimer les seringues de 20ml et 30ml de BD et préférer la seringue de 30ml de Pentaferte plus performante.

Une étude a été menée à l'IPC en 2015 pour évaluer la performance de DrugCam® sur l'analyse quantitative de petits volumes de prélèvement à travers les seringues de 1ml luer et 3ml luer-lock BD®. Après 10 présentations par graduation à la caméra avec ou sans lumière, « 99 erreurs de détection ont été observées (3,75%) dont 93 à une graduation près (94%). L'erreur relative sur le volume observé est inférieure à 5% dans 98.86% des cas. L'erreur relative est supérieure à 5% dans 3 cas observés sur des volumes inférieurs à 0,1ml. Il n'a pas

été observé de différence en fonction des conditions lumineuses. Les résultats démontrent la fiabilité et la précision de la détection des petits volumes. En effet, les écarts observés ne sortent pas de l'intervalle d'erreurs usuellement toléré lors des préparations de chimiothérapie injectables ( $\pm 5\%$ ) hormis ceux observés pour un volume très faible ( $< 0.1\text{ml}$ ) rarement utilisé, même en pédiatrie(79)»

Le dernier point évalué parmi les spécificités du contrôle par le dispositif DrugCam® concerne le mode manuel. DrugCam® est le seul mode de contrôle s'appuyant à la fois sur un contrôle en cours de préparation et post production. Le mode manuel permet au préparateur de valider une étape de préparation sans s'appuyer sur la reconnaissance automatique de la caméra. Le contrôle va alors reposer uniquement sur le contrôle post production. Cet indicateur est d'autant plus important que nous constatons que la plupart des préparations détruites ont eu recours au mode manuel (86,2% des préparations détruites versus 49% sur l'ensemble des préparations en 2019). En pratique, à la mise en place de DrugCam®, l'identification des solvants et dispositifs, était systématiquement validée manuellement. Ainsi, la quasi-totalité des préparations avait au moins une étape validée manuellement. En 2019, l'apparition des data matrix sur les poches de solvant a permis de réduire de moitié le nombre de préparations avec au moins une trace manuelle.

Hors essais cliniques, 4,1% des préparations ont au moins une présentation manuelle de flacon en 2019. Les raisons sont multiples et l'absence d'apprentissage dans le logiciel en est une. Cette absence d'apprentissage peut-être transitoire et due à un manque de réactivité du paramétrage des apprentissages flacons lors d'un changement de marché, de l'utilisation de molécules de dépannage durant une rupture ou de l'utilisation rare d'une molécule. Cette analyse est confirmée avec le suivi du taux de faux négatifs sur plusieurs spécialités. Cette expérience doit nous conduire à être plus vigilants dans les changements de références même temporaires et à mettre en place un apprentissage plus rapide des flacons. Pour quelques spécialités, un taux de validation manuelle régulièrement au-dessus du taux moyen souligne aussi des difficultés d'identification par DrugCam®. Un taux de FN élevé est souvent corrélé pour ces spécialités.

La validation manuelle de volume de seringue est pour l'essentiel expliquée par la difficulté de lecture par les caméras des produits colorés foncés. En effet, parmi toutes les préparations de 2019, 7,3% comportent au moins une présentation manuelle de seringue. Ce pourcentage diminue à 1,38% sans les molécules colorées. L'analyse par spécialité apporte à nouveau des

précisions supplémentaires sur ces validations manuelles résiduelles. En effet, le Méthotrexate et la Dactinomycine sont jaunes clairs, ils comportent des performances de détection plus faibles liées à la couleur. Cela peut expliquer le taux de validation manuelle supérieur à la moyenne.

Ces validations manuelles incluent également les indexations d'étapes supplémentaires en cours de préparation par le préparateur. Ces indexations sont pour l'essentiel corrélées à une erreur de volume de reliquat imposant l'ouverture d'un flacon supplémentaire qui n'était pas prévu dans la fiche de fabrication initiale. Dans une logique de transparence et de contrôle de la préparation, le préparateur indexe les images liées à la présentation du flacon supplémentaire et de sa reconstitution s'il s'agit d'un lyophilisat. Dans le cas du Blinatumomab, l'ajout d'une solution stabilisante dans la poche à perfusion en début de préparation n'est pas paramétrable dans la fiche de fabrication Chimio®. Une indexation est donc systématiquement effectuée pour tracer cette étape. Nous observons plusieurs molécules en essais cliniques présentant ce type d'étape.

Dans ce contexte, des pistes de développement sont étudiées par Eureka pour permettre d'adapter les scénarios dans ces situations.

## **B- Evaluation des erreurs et gestion des risques**

### **1-Analyse des Non Conformités**

L'objectif de cette étude est d'évaluer les non-conformités lors d'une préparation de chimiothérapie relevées ou non par l'utilisation du logiciel DrugCam® afin d'identifier les erreurs et les moyens de les arrêter.

#### ***1.1-Méthode d'évaluation***

##### *1.1.1-Cartographie des erreurs*

Une non-conformité est la non satisfaction d'une exigence. Elle englobe ici, toutes les actions lors du processus de fabrication d'une chimiothérapie qui ne permettent pas d'obtenir une préparation conforme.

Ces non conformités peuvent être détectées en cours de production ou post- production. Suivant l'impact de la non-conformité, elle peut être rectifiée et aboutir à une préparation conforme ou bien ne pas pouvoir être rectifiée et aboutir à une destruction.

Un recueil de données prospectif des non conformités assuré au sein de l'UCR trace l'ensemble des erreurs du process de production qu'elles soient arrêtées ou non par DrugCam®.

A partir de ce recueil et de l'extraction des erreurs relevées par le logiciel Drug Cam, un tableur Excel a été établi regroupant toutes les informations de la préparation et de la non-conformité associée.

Pour analyser les non conformités, un groupe d'experts pluridisciplinaires a établi une cartographie. Ce groupe est composé de deux pharmaciens, un cadre, un préparateur et un interne. Nous avons mis en évidence par un brainstorming, 7 types de défaillance pour le processus préparation des chimiothérapies. Pour chacune d'entre elles plusieurs modes de défaillances potentiels sont décrits. Ainsi cela permet de produire une cartographie des non-conformités liées à ces différentes activités du processus et mode de défaillance.

Sept types de défaillance ont été établis, elles correspondent à une étape du processus de préparation des chimiothérapies :

- **Non-respect du scénario** : Il s'agit de toutes les actions volontaires ou involontaires divergentes du scénario de la préparation. Le scénario DrugCam® d'une préparation correspond à la fiche de fabrication de celle-ci.
- **Erreur de volume de solvant (ajout / purge)** : Il s'agit de toutes erreurs de volume au niveau de l'ajout de solvant dans un dispositif ou de la purge de solvant d'une poche.
- **Erreur de volume de reconstitution** : Il s'agit de toutes erreurs de volume de solvant de reconstitution.
- **Erreur de dose de principe actif <5%** : Il s'agit des erreurs de volume de principe actif qui entraîne une erreur de dose < 5% par rapport à la dose de principe actif voulue.
- **Erreur de dose de principe actif ≥5%** : Il s'agit des erreurs de volume de principe actif qui entraîne une erreur de dose ≥ 5% par rapport à la dose de principe actif voulue.
- **Erreur de flacon** : Il s'agit de la présentation du mauvais flacon (mauvaise molécule, mauvais volume, mauvais reliquat ou mauvais numéro de lot essai clinique).
- **Erreur de solvant / dispositif** : Il s'agit des erreurs de choix du solvant présenté (mauvais type de solvant, mauvais volume de poche de solvant) ou de choix de dispositif (mauvais type de dispositif, mauvais volume d'infuseur)

## ***1.2-Résultats***

### *1.2.1-Répartition des non-conformités par processus*

Nous avons recensé d'août 2017 à décembre 2019, 1 441 non-conformités sur les 149 352 préparations réalisées, soit 0,96% de non-conformités.

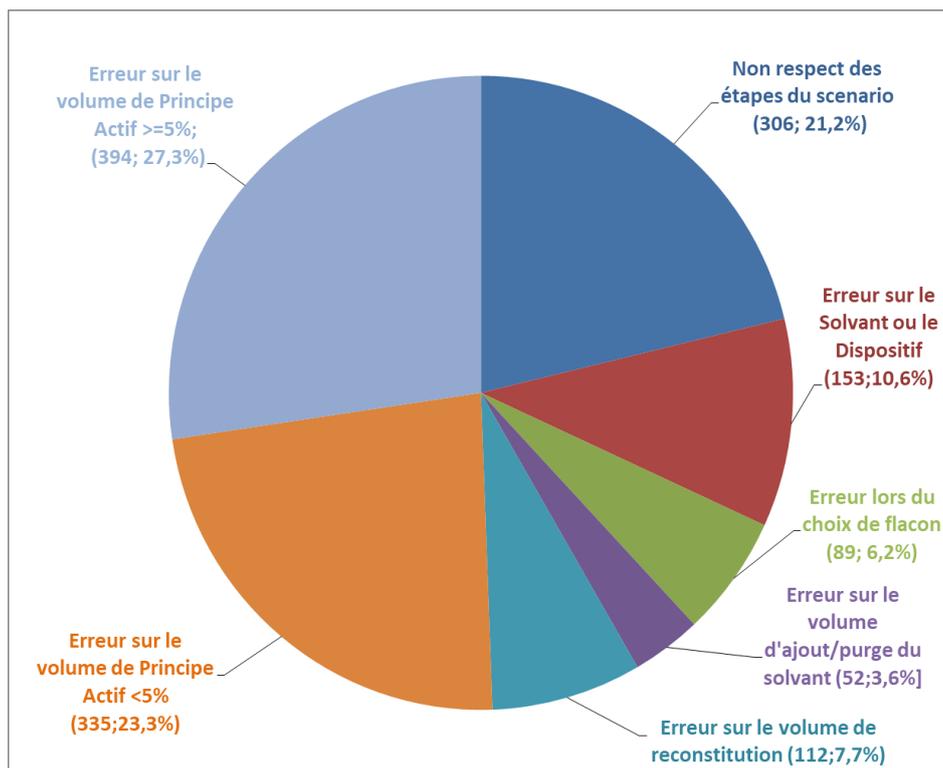
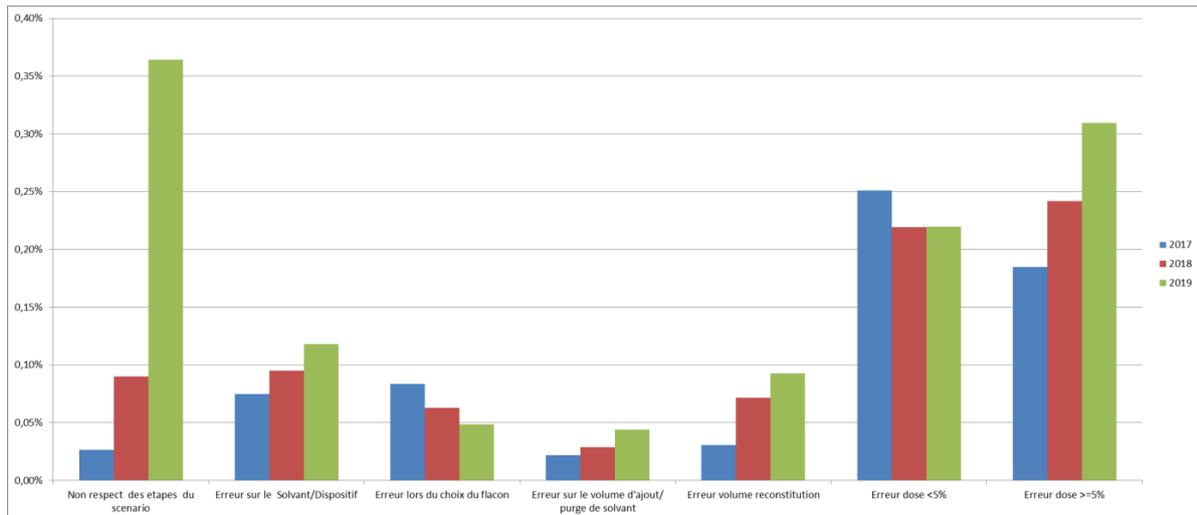


Figure 22: Répartition des non conformités de Août 2017 à 2019

Ce pourcentage varie de 0,67% (du 01/08/2017 au 31/12/2017) à 0,8% (en 2018) jusqu'à 1,19% (en 2019).

Non-conformité	2017 ( à partir du 01/08/2017)	2018	2019	Total général
Nombre de Non respect des étapes du scénario	6	53	247	306
Nombre d' Erreur sur le Solvant/Dispositif	17	56	80	153
Nombre d' Erreur lors du choix de flacon	19	37	33	89
Nombre d' Erreur sur le volume d'ajout/purge du solvant	5	17	30	52
Nombre d' Erreur sur le volume de reconstitution	7	42	63	112
Nombre d' Erreur sur le volume de Principe Actif <5%	57	129	149	335
Nombre d' Erreur sur le volume de Principe Actif >=5%	42	142	210	394
Total par année	153	476	812	1441
Nombre de preparation durant la période	22727	58777	67848	149352

Tableau 5: Nombre de non-conformités par type de défaillance et par année.

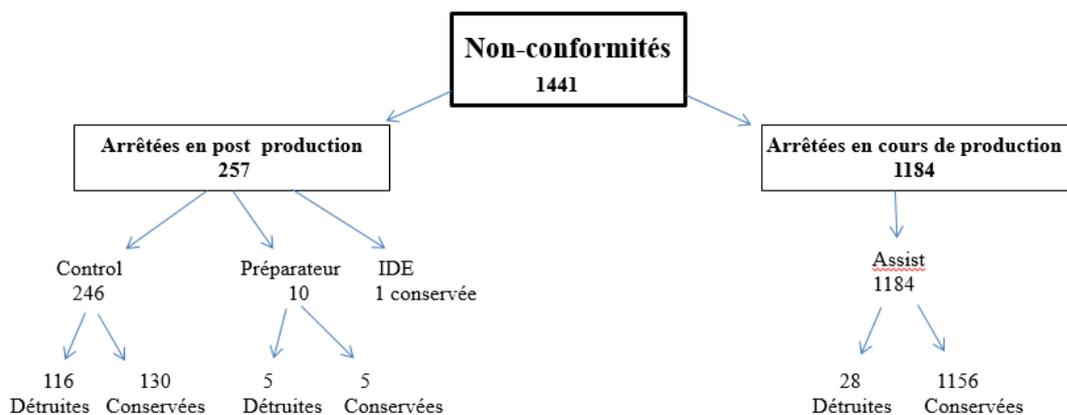


**Figure 23: Pourcentage du nombre de non-conformités en fonction du nombre de préparations par types de processus d'aout 2017 à décembre 2019**

- *Arrêt des non-conformités*

Une non-conformité peut être arrêtée en cours de production par le logiciel Assist et ainsi peut- être corrigée immédiatement par le préparateur. Elle peut être arrêtée en post-production par la libération pharmaceutique (logiciel DrugCam® Control). Elle peut aussi être arrêtée par un préparateur qui se rend compte de son erreur sur une étape forcée manuellement.

Très rarement, elle peut être découverte après tous les contrôles pharmaceutiques, par une infirmière.



**Figure 24: Arrêt des non conformités**

- *Préparations détruites suite à une non-conformité*

Parmi ces non-conformités, 149 préparations ont été détruites soit 0,1% des 149 352 préparations réalisées durant cette période.

La répartition est la suivante :

		Non respect des étapes du scenario	Erreur sur le Solvant/ Dispositif	Erreur Flacon	Erreur sur le volume d'ajout/purge solvant	Erreur sur le volume de reconstitution	Erreur sur le volume de Principe Actif <5%	Erreur sur le volume de Principe Actif >=5%
Arrêt en cours de PRODUCTION	Par le logiciel DC ASSIST	24	1	0	3	0	0	0
	Par le logiciel DC CONTROL	80	20	4	2	1	1	8
Arrêt en POST-PRODUCTION	Par un préparateur	1	4					
	<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	<b>24</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>8</b>
TOTAL Global	n	105	25	4	5	1	1	8
	% parmi les préparations détruites	72,4%	17,2%	2,8%	3,4%	0,7%	0,7%	5,5%

**Tableau 6: Répartition des arrêts des Non-conformités détruites**

Le pourcentage de préparations détruites par rapport aux nombres d'erreurs par activité est le suivant :

- Non-respect des étapes du scénario : 34,3%
- Erreur de solvant / dispositif : 16%
- Erreur de flacon : 5%
- Erreur de volume de solvant (ajout / purge) : 9,6%
- Erreur de volume de reconstitution : 0,9%
- Erreur sur le volume de Principe Actif <5% : 0,3%
- Erreur sur le volume de Principe Actif ≥5% : 2%

### 1.2.2- Analyse par type de défaillance

- *Non-respect des étapes du scénario :*

Le non-respect de scénario regroupe 22 modes de défaillance. C'est la plus complexe car elle englobe tout le circuit de fabrication des chimiothérapies. Comme son nom l'indique il s'agit d'une déviation du scénario prévue initialement par le logiciel DrugCam®.

	Etape	Nombre de Modes de défaillance	Nombre (détecté par)
Non-respect des étapes du scénario 306 (dont 105 détruites)	Ajout/purge de solvant	Volume d'ajout/purge de solvant non présenté à la caméra et non vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	<b>3</b> dont 3 détruites
		Volume d'ajout/purge de solvant non présenté à la caméra et vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	<b>5</b> (4 Control + 1 Assist)
		Ajout/purge non faite	<b>3</b> dont 2 détruites (2 Assist + 1 Control)
		Confusion volume de purge et volume de PA	<b>4</b> dont 4 détruites (1 Control + 3 assist)
		Inversion ajout/retrait solvant	<b>2</b> (1 préparateur + 1 Control)
	Volume de reconstitution	Volume de reconstitution non présenté à la caméra et non vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	<b>34</b> dont 34 détruites (2 Assist + 32 Control)
		Volume de reconstitution non présenté à la caméra et vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	<b>51</b> (26 Assist + 25 Control)
	Volume de PA	Volume de PA non présenté et non vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	<b>58</b> dont 58 détruites (16 Assist + 42 Control)
		Volume de PA non présenté et vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	<b>24</b> (1 Assist + 23 Control)
	Etiquette	Etiquette de fin non présentée - présentation étiquette début nouvelle préparation- validation manuelle	<b>30</b> (Assist)
		Etiquette de fin non présentée - présentation étiquette début nouvelle préparation- étiquette représentée	<b>19</b> (Assist)
		Erreur étiquette de fin préparation - Plusieurs étiquettes sur le poste de travail	<b>53</b> (Assist)
	Volume à 0 non montré	Volume à zéro (confirmation injection) non présenté à la caméra et injection non vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	<b>1</b> dont 1 détruite (1 Assist)
		Volume à zéro (confirmation injection) non présenté à la caméra et injection vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	<b>6</b> (6 Control)
	Reliquat	Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon lyophilisat non prévu dans la fiche de fabrication - flacon et reconstitution non indexés en cours de fabrication	<b>1</b> (1 Control)
	Présentation de solvant	Présentation d'un solvant (pour ajout de volume ou reconstitution) différent de celui utilisé	<b>1</b> (1 Control)
		Non présentation du solvant (pour ajout de volume ou reconstitution)	<b>2</b> (1 Assist + 1 Control)
	Présentation de flacon	Non présentation de tous les flacons utilisés	<b>3</b> dont 1 détruit (1 Assist + 2 Control)
		Erreur de n° de flacon (essai clinique) arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam Control) après validation manuelle flacon en cours de préparation	<b>1</b> (1 Control)
	Cond d'adm/dispositif	Conditionnement d'administration non présenté	<b>1</b> (1 Control)
		Dispositif d'administration non présenté	<b>2</b> (2 Control)
	Autre	Erreur de préparation par validation manuelle début et fin de préparation	<b>2</b> dont 1 détruite (2 Control)

Figure 25: Répartition de l'erreur sur le non-respect du scénario

Les modes de défaillance par étape sont décrits à la figure 25, quelques précisions sont à apporter :

- **Le volume d'ajout/purge du solvant** : Pour certaines préparations, l'ajout ou la purge de solvant est nécessaire pour respecter la concentration finale de principe actif prévue par la fiche de fabrication. Si le volume n'est pas présenté à la caméra durant la préparation, le contrôle repose sur la visualisation de la vidéo et la vérification de façon fiable ou non du volume ajouté ou purgé. Si le volume ne peut pas être vérifié de façon fiable, la préparation est détruite. Pour 3 préparations, l'ajout ou la purge n'ont pas été faits, les préparations ont alors été toutes détruites : 2 ont été arrêtées par DC Assit et 1 (essai clinique) par DC Contrôl. 4 non conformités correspondant à une confusion entre les volumes de purge et de principe actif, les préparations ont alors été automatiquement détruites : 3 ont été arrêtées par DC Assit et détruites durant la préparation et 1 arrêtée par DC Contrôle suite à une présentation en manuel par le préparateur. Nous observons 2 cas d'inversion entre l'ajout et la purge de solvant. Il s'agit chaque fois d'un retrait de solvant au lieu d'un ajout. Cela a été vu par DC control ou par un préparateur, dans les deux cas un ajout du solvant manquant a été effectué et les préparations ont pu être conservées.
- **Volume de reconstitution** : Certaines spécialités nécessitent une reconstitution avant utilisation. Elles sont sous forme lyophilisat. Le volume de reconstitution doit être systématiquement présenté à la caméra de contrôle. Lorsque ce volume n'est pas présenté à la caméra durant la préparation, le contrôle repose sur l'analyse post production de la vidéo. Si le volume n'est pas vérifiable, la préparation est détruite.
- **Volume de Principe Actif (PA)** : Il s'agit de tous les volumes prélevés de la spécialité utilisée dans la préparation. Il peut y avoir plusieurs prélèvements pour une préparation et ils doivent être systématiquement présentés à la caméra de contrôle. Lorsque ce volume n'est pas présenté à la caméra durant la préparation, cette erreur peut être palier si ce dernier est visible et vérifiable de façon fiable avec la caméra de scène lors de la vérification par le pharmacien. Dans le cas où il n'est pas vérifiable, les préparations sont détruites.
- **Etiquette** : L'étiquette contient toutes les informations d'identitovigilance (nom patient, nom molécule, dosage, conservation, heure de péremption). Elle doit être montrée à la caméra en début de préparation pour lancer la fiche de fabrication dans le

logiciel et à la fin de la préparation pour la clôturer. Nous avons détecté 3 types de modes de défaillance qui ont lieu au niveau de la présentation de l'étiquette de fin de préparation, ils sont tous détectés par l'alerte DC Assist avec correction en temps réel et conservation des préparations. L'étiquette est soit non présentée par oubli et corrigée immédiatement. Soit il y a présentation de l'étiquette de début de la prochaine préparation, dans ce cas-là, la poche étant terminée il y a une validation manuelle de cette étape avec vérification de visu de l'identitovigilance. Une autre erreur de présentation de la mauvaise étiquette corrigée immédiatement se produit lors de la présence de plusieurs étiquettes sur le plan de travail.

- **Volume à 0** : Ce volume correspond à la confirmation que le volume de PA ou de solvant est bien injecté. Lorsque ce volume n'est pas présenté à la caméra durant la préparation, cette erreur peut être palliée si ce dernier est visible et vérifiable de façon fiable avec la caméra de scène lors de la vérification par le pharmacien. Dans le cas où il n'est pas vérifiable, les préparations sont détruites.
- **Reliquat** : « *Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon lyophilisat non prévu dans la fiche de fabrication - flacon et reconstitution non indexés en cours de fabrication* » : Il s'agit d'un mode de défaillance sous-évalué car difficilement détectable puisqu'il n'est pas prévu dans le scénario. Pour notre cas, le nouveau flacon utilisé a été vu par DC Control par la caméra de scène et a pu être conservé.
- **Présentation de solvant** : A chaque étape où un solvant est utilisé il doit être montré à la caméra. Nous observons deux types d'erreur, l'absence de présentation du solvant et la présentation d'un solvant différent de celui utilisé. Dans les deux cas les poches ont été conservées car soit une alerte Assist a fait corriger l'erreur par le préparateur, soit la vidéo de scène de Control a permis de vérifier de façon fiable l'utilisation du bon solvant.
- **Présentation de flacon** : Tout flacon utilisé doit être montré à la caméra qu'importe le nombre. Une des non-conformités est l'absence de présentation du ou des flacons. Une erreur est vue par Assist et les 2 autres par Contrôl après une présentation manuelle. Lorsque la vérification du flacon utilisé n'est pas fiable, la préparation est détruite. C'est le cas d'une des préparations. Nous observons aussi une erreur sur le numéro de flacon (essai clinique) arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle du flacon en cours de préparation. Il

s'agissait d'une inversion du numéro de lot sur 2 flacons présentés. La préparation a pu être conservée.

- **Conditionnement d'administration non présenté** : Dans le cas ci-dessus, l'oubli a été vu par DC Control et a pu être validé par la caméra de scène.
- **Dispositifs d'administration non présentés** : 2 diffuseurs n'ont pas été présentés l'oubli a été vu par DC Control et vérifiable par la caméra de scène.
- **Erreur de préparation par validation manuelle début et fin de préparation** :  
Seulement deux cas rentrent dans cette catégorie de mode de défaillance, il s'agit du lancement d'une préparation à la place d'une autre. La préparatrice n'a pas réussi à lancer la préparation en montrant l'étiquette et à lancer manuellement une ancienne préparation du même patient à la même dose .Ce cas ne peut plus arriver puisque les préparations antérieures à la date du jour ne sont plus visibles sur DC Assist.

- **Erreur sur le solvant ou le dispositif** :

Il s'agit d'une erreur ayant lieu sur le choix d'une mauvaise poche de solvant ou d'un mauvais dispositif.

2 solvants sont utilisés en tant que conditionnement d'administration, le glucose 5%, le NaCl, chacun avec différents volumes (50ml, 100ml, 250ml, 500ml et 1L). L'eau PPI sert aussi à la reconstitution de flacon et il existe d'autres solvants de reconstitution spécifiques à une spécialité.

Nous avons différents dispositifs dans lesquels vont être contenues les préparations (le diffuseur, la poche, la seringue) et différents volumes pour chacun. En ce qui concerne le diffuseur, il n'est pas reconnu par le système DC, il y aura donc forcément une étape manuelle pour l'enregistrer.

Sur les 153 préparations présentant cette non-conformité, 25 n'ont pas été conservées. Pour les autres il y a eu une intervention qui a permis l'utilisation de la bonne poche ou dispositif ou bien une conservation de la préparation avec le mauvais solvant après vérification des données de stabilité.

4 modes de défaillance sont décrits :

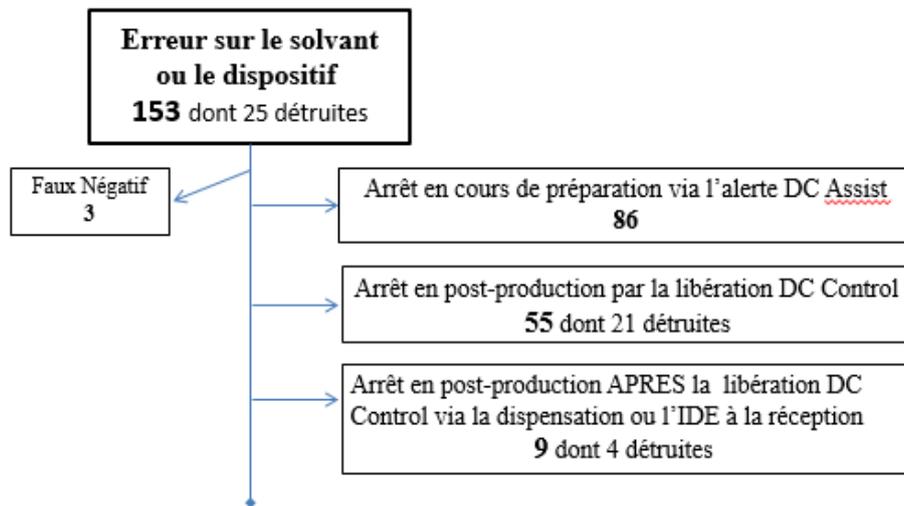


Figure 26: Répartition de l'erreur sur le solvant ou le dispositif

- *Faux Négatif* : Le solvant utilisé est le bon, une mauvaise détection de la caméra l'assigne au mauvais solvant, mais la vérification par le pharmacien via la vidéo de scène permet de libérer les 3 poches. Il s'agissait d'une mauvaise impression du data matrix entraînant une mauvaise lisibilité du système.
- *Erreur de solvant/dispositif arrêtée en cours de préparation (Alerte DrugCam® assist via identification data matrix - correction par préparateur suite au message assist)* : Aucune destruction de poche car la modification du bon solvant ou dispositif se fait en temps réel suite à l'alerte DC Assist.
- *Erreur de solvant/dispositif arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après présentation par validation manuelle* : Les diffuseurs sont systématiquement présentés en validation manuelle car ils ne sont pas reconnus par le système DC. Il y a seulement 4 erreurs de diffuseurs répertoriées, toutes détruites. Les solvants utilisés ont tous été présentés durant la préparation par validation manuelle. Les poches conservées sont celles pour lesquelles l'erreur de solvant ou de dispositif conduit à une préparation adéquate et stable. Certaines chimiothérapies sont possibles avec différents types de solvant ou volumes. Ex : Fluorouracile dans du Glucose 5% au lieu du NaCl.

- *Erreur de solvant/dispositif arrêtée post-production APRES libération pharmaceutique (DrugCam® Control) via Check list produit fini ou réception IDE* : Les erreurs ont été détectées par un préparateur lors de la dispensation de la préparation (check-list). Dans un cas, l'erreur a été arrêtée par une IDE lors de la réception de la poche. Les solvants utilisés ont tous été présentés durant la préparation par validation manuelle. Les préparations conservées sont celles pour lesquelles la stabilité a été confirmée avec les nouvelles modalités de préparation.

Il s'agit par exemple de préparation de Mitoxantrone dans du NaCl au lieu de Glucose 5%, de Doxorubicine dans du NaCl au lieu de Glucose 5%.

Pour les 4 préparations détruites, le solvant en erreur ne garantissait pas une stabilité et une conservation conforme. (Ex : du Cyclophosphamide dans du Glucose 5% 1L au lieu du NaCl 1L ; de la Cytarabine IV dans du Glucose 5% 250ml au lieu de NaCl 250ml)

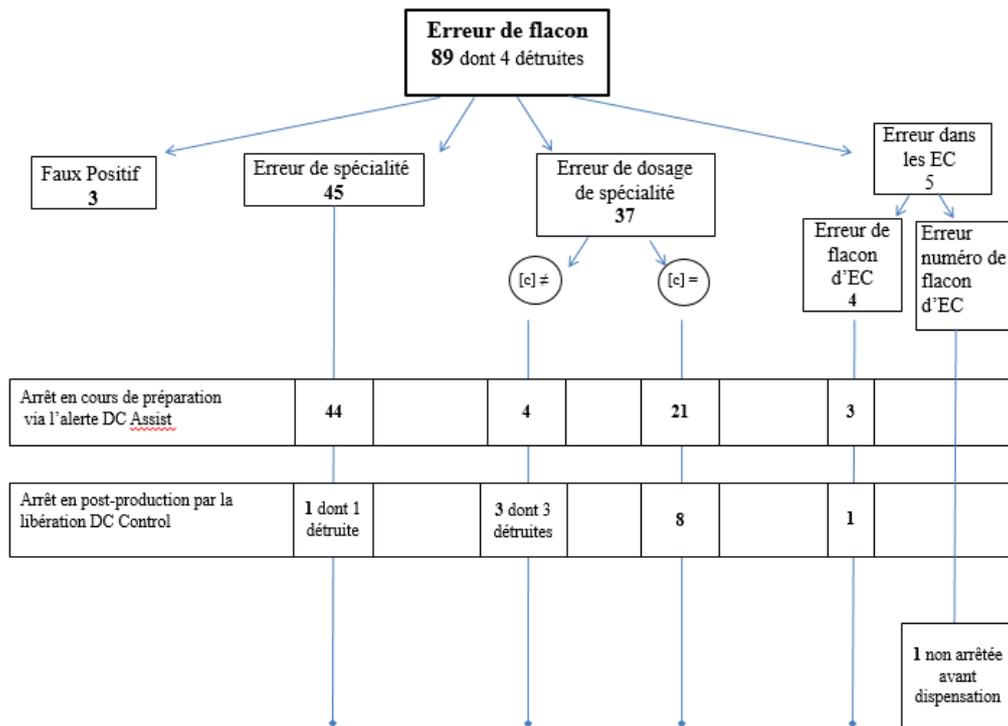
Les solvants utilisés ont tous été présentés durant la préparation par validation manuelle.

Lorsque l'erreur est détectée par DC Control et non par DC Assit, nous observons un taux d'utilisation du mode manuel dans 98.4% des cas.

- *Erreur sur le flacon :*

Sur les 89 préparations qui présentent cette non-conformité, 4 n'ont pas été conservées.

10 modes de défaillance sont décrits :



**Figure 27: Répartition de l'erreur de flacon**

- *Faux positif* : le flacon montré n'est pas correct mais le dispositif DC le considère comme positif (Ex : demande d'un flacon d'Amétycine 40mg - présentation d'un flacon de 10mg reconnu par DrugCam® comme un flacon de 40mg). Pour les trois non-conformités, il s'agit à chaque fois d'une erreur de dosage du flacon et non de spécialité. Deux des non-conformités ont été repérées par le préparateur suite à une première alerte DC Assist et la modification a pu se faire en temps réel. Pour la dernière, cela a été vu par DC Control mais il s'agissait d'une erreur de dosage de spécialité à concentration identique. Aucune des préparations n'a donc été détruites et au moins une alerte DC Assist avait été émise avant le faux positif.

*Ex* : Lecture par DC d'une présentation d'un flacon de Cyclophosphamide 1g au lieu de 500mg. Lecture par DC d'un flacon d'Amétycine 40mg à la présentation d'un flacon de 10mg. Lecture par DC d'un flacon de Bendamustine 25mg pour un flacon de 100mg

- *Erreur de spécialité* : Le flacon présenté n'est pas la bonne molécule. Il est détecté en cours de préparation (Alerte DrugCam® Assist via identification data matrix ou l'étiquette pré-enregistrée et il y a une correction par le préparateur suite au message

assist), il n'y aura aucune destruction de préparation car la modification du bon flacon se fait en temps réel suite à l'alerte DC Assist. Il peut aussi être détecté en post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control). Une seule préparation a échappé au control DC Assist après une validation manuelle d'un préparateur, la préparation a été détruite. Il s'agit de l'utilisation d'un flacon d'Epirubicine au lieu de la Doxorubicine.

- *Erreur de dosage de spécialité à concentration identique* : La concentration étant la même que le bon flacon, il n'y a pas eu de préparation détruite. Que cette erreur soit repérée en cours de préparation via alerte DrugCam® Assist ou en post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) lors de la présentation en validation manuelle du flacon. Exemple d'une Doxorubicine présentation d'un flacon de 200mg au lieu de celui à 50mg.
- *Erreur de dosage de spécialité à concentration différente* : Le flacon utilisé étant à une concentration différente, ces non-conformités sont soit conservés si elles peuvent être détectées en cours de préparation via l'Alerte DrugCam® assist et ainsi corrigées en temps réel par le préparateur soit détruites si elles sont détectées en post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après une présentation manuelle du flacon durant la préparation. Ex : Présentation d'un flacon de cytarabine 100mg/5ml au lieu de 5000mg/100ml.
- *Erreur de flacon d'essai clinique* : De la même manière, ils peuvent être arrêtés en cours de préparation via alerte DrugCam® Assist et être modifiés par le préparateur en direct. Si la présentation du flacon a été faite en manuel, l'erreur sera vue en post production via DC Control. Il s'agit soit de l'utilisation de la même molécule que prévue dans l'essai mais pas du flacon réservé à l'essai clinique (ex : Un flacon de Nivolumab Opdivo® au lieu de flacon Nivolumab essai clinique) soit au contraire de l'utilisation d'un flacon réservé à un essai pour une préparation non essai clinique. Ce dernier exemple est le cas où l'erreur a été vue en post production, la préparation a été conservée puisqu'il s'agissait de la bonne molécule à la bonne dose.
- *Erreur de n° de flacon non arrêtée avant dispensation* : Cet item englobe les erreurs qui se produisent sur le numéro de flacon d'un essai clinique. Dans notre unique cas il s'agit d'un flacon identique en spécialité et en dosage que celui initialement prévu.

Lorsque l'erreur est détectée par DC Control et non par DC Assist, nous observons un taux d'utilisation du mode manuel dans 93% des cas.

- *Erreur sur le volume du solvant (ajout ou purge)*

Il s'agit des erreurs lors de la présentation du volume de solvant à ajouter ou à retirer dans une préparation.

Sur les 52 préparations présentant cette non-conformité, 5 n'ont pas été conservées. Pour les autres il y a eu une intervention qui a permis la modification de volume de solvant.

3 modes de défaillance sont décrits :

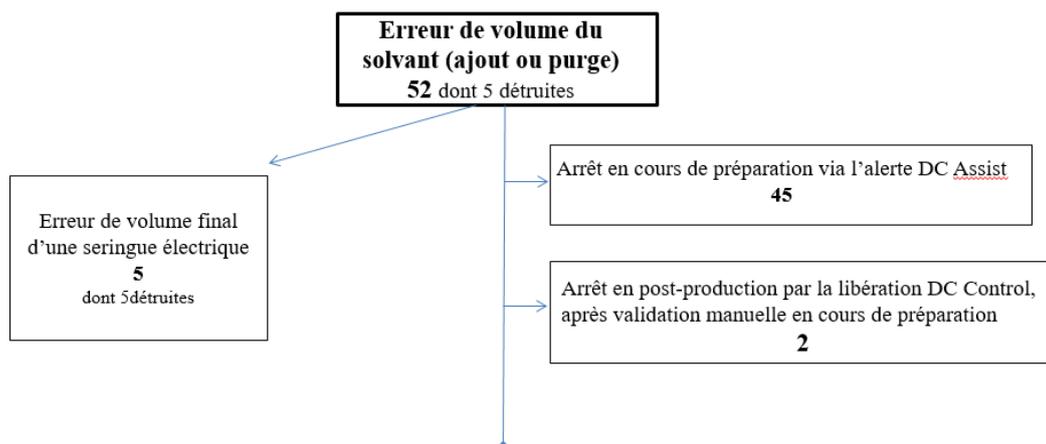


Figure 28: Répartition de l'erreur de volume de solvant (ajout ou purge)

- *Erreur de volume final de seringue électrique* : Cette erreur a entraîné une destruction de la totalité des seringues. L'erreur a été découverte pour 4 d'entre elles au cours de la préparation. Pour une seringue cela a été décelé via DC Control en post production. Le volume de solvant dans la seringue n'est pas une étape contrôlée dans le scénario de ces préparations. Seuls les volumes de principe actif et le volume final sont contrôlés.

- *Erreur de volume de solvant arrêtée en cours de préparation via alerte DC Assist* : le volume de solvant à purger ou à ajouter est erroné. Le préparateur corrige le volume après avoir été alerté par DC Assit.
  - *Erreur de volume de solvant arrêtée en post préparation via DC control* : Il s'agit d'une validation en manuel du préparateur durant la préparation, cette erreur de volume n'a pas été arrêtée par DC Assit mais elle a été vue lors de la libération sur DC control. Pour les deux préparations il s'agissait d'un volume insuffisant de solvant. Le volume manquant a pu être rajouté avec un double contrôle visuel en respectant les règles de bonne pratique de préparation.
- *Erreur sur le volume de reconstitution*

Il s'agit des erreurs lors de la présentation du volume de reconstitution prélevé à la caméra.

Sur les 112 préparations présentant cette non-conformité, 1 n'a pas été conservée. Il s'agit d'une erreur lors d'une indexation des étapes de reconstitution d'un Carfilzomib, le volume de reconstitution a été de 20ml au lieu de 29ml. Pour les autres il y a eu une intervention qui a permis la modification du volume de reconstitution en temps réel.

2 modes de défaillance sont décrits :

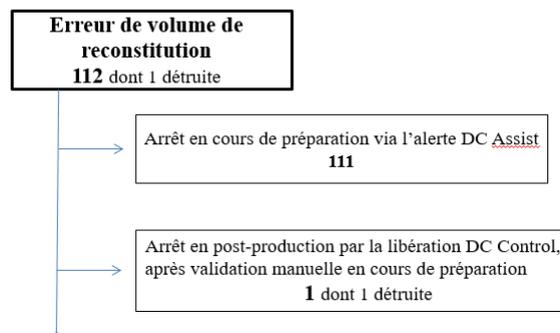


Figure 29: Répartition de l'erreur de volume de reconstitution

➤ Erreur sur le volume de Principe Actif :

Il s'agit des erreurs ayant lieu lors de la présentation du volume prélevé de principe actif à la caméra. Cela entraînera donc une erreur de dose de principe actif. L'erreur de dose tolérable

sur les préparations mise en place au sein de l'IPC doit être inférieure à 5%. Par conséquent toute préparation ayant une erreur de dose supérieure ou égale à 5% sera détruite.

- *Erreur sur le volume de Principe Actif de  $\geq 5\%$*

Sur les 394 préparations présentant cette non-conformité, 8 n'ont pas été conservées. Pour les autres il y a eu une intervention qui a permis la modification de l'erreur de volume de principe actif  $\geq 5\%$ .

3 modes de défaillance sont décrits :

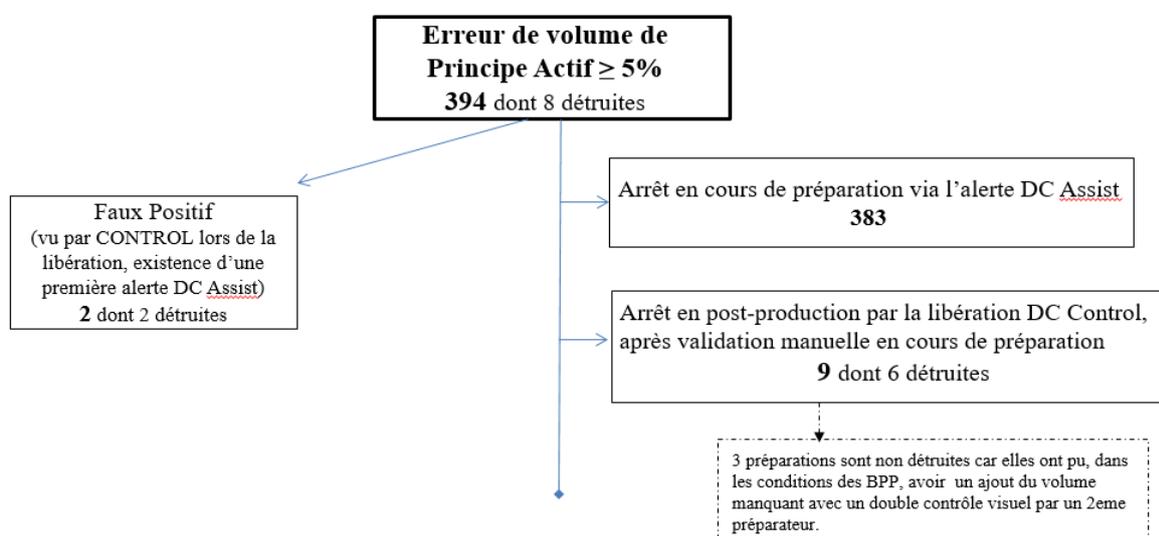


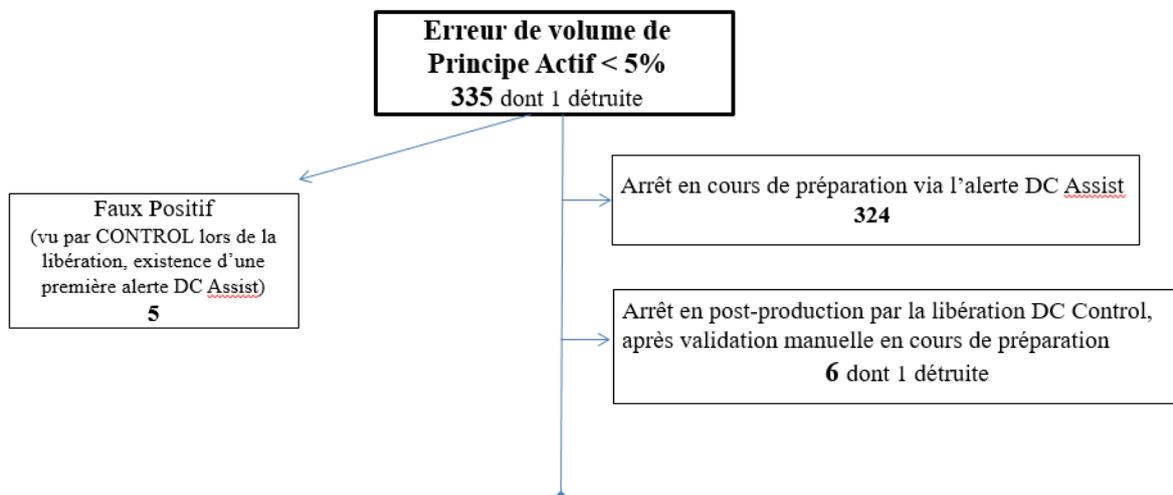
Figure 30: Répartition de l'erreur de volume de Principe Actif  $\geq 5\%$ .

- *Faux Positif* : le volume du principe actif montré n'est pas correct mais le dispositif DC le considère comme positif. (Ex : Volume demandé = 1,9mL, présentation de 1,8mL, lu par DrugCam® 1,9mL). Pour les 2 erreurs de Faux Positifs, une alerte DC Assist a été émise à la 1<sup>ère</sup> présentation puis ensuite le volume a été validé par Assist lors de la deuxième présentation de la seringue malgré un volume erroné. Il s'agissait de volume <2ml (1,4 et 1,9mL). Les deux erreurs ont été vues via DC Control et détruites.

- *Erreur  $\geq 5\%$  de volume de PA arrêtée en cours de préparation (Alerte DrugCam® assist - correction par préparateur suite au message assist) : Il n'y a eu aucune destruction de préparation car la modification du bon volume se fait en temps réel suite à l'alerte DC Assist.*
- *Erreur  $\geq 5\%$  de volume de PA arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle par le préparateur durant la fabrication : 3 des 9 préparations utilisaient des molécules colorées. Les préparations conservées sont celles pour lesquelles l'erreur de volume a pu être modifiée avant la sortie de l'isolateur via un double contrôle visuel par un préparateur différent. Les autres sont détruites.*
- *Erreur sur le volume de Principe Actif de  $< 5\%$*

Sur les 335 préparations présentant cette non-conformité, 8 n'ont pas été conservées. Pour les autres il y a eu une intervention qui a permis la modification de l'erreur de volume de principe actif  $< 5\%$ .

Cette activité du processus contient 3 modes de défaillance :



**Figure 31: Répartition de l'erreur de volume de Principe Actif  $< 5\%$ .**

- Faux positif : le volume du principe actif montré n'est pas correct mais le dispositif DC le considère comme positif. (Ex : Volume demandé = 3mL, présentation de 2,9mL, lu par DrugCam® 3mL). Pour les 5 erreurs de faux positif, au moins une alerte DC Assist a été émise puis passage en positif). Les cinq erreurs ont été détectées via DC Control et détruites.
- Erreur < 5% de volume de PA arrêtée en cours de préparation (Alerte DrugCam® assist - correction par préparateur suite au message assist) : Il n'y a eu aucune destruction de préparation car la modification du bon volume se fait en temps réel suite à l'alerte DC Assist.
- Erreur < 5% de volume de PA arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle par le préparateur durant la fabrication : Les préparations sont tout de même conservées car les erreurs de dose inférieure à 5% sont acceptables. Une d'entre elles a été détruite puis fabriquée à nouveau car il s'agissait d'un Méthotrexate intrathécal.

## **2- Gestion des risques**

Les objectifs de cette étude sont d'associer une criticité aux différents modes de défaillance du processus de fabrication des chimiothérapies, de déterminer les risques résiduels avec les scénarios les plus critiques et les actions à mettre en œuvre dans le but de sécuriser la préparation des chimiothérapies.

### ***2.1-Méthode d'évaluation***

#### *2.1.1-Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité (AMDEC)*

Une analyse de risque c'est « l'ensemble des activités ayant pour but d'identifier de façon systématique et permanente les dangers et les facteurs de risque et de déterminer et d'évaluer le risque en vue de fixer des mesures de prévention.»(84)

Dans notre étude, les risques seront ceux encourus par le patient en fin de chaîne de production si la préparation n'est pas conforme.

La méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité est une démarche proactive de gestion des risques qui utilisent l'approche par processus, elle est déductible c'est-à-dire « « descendante » puisqu'à partir des conséquences d'une situation à risque, sont déterminées ses causes possibles.»(37)

Cette méthode est réalisée en deux temps, tout d'abord une Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets (AMDE) est effectuée afin d'isoler chaque mode de défaillance des composants du système. Cette partie a été faite lors de l'analyse des non-conformités (cf. partie II.B.1)

Ensuite sur cette base d'AMDE se poursuit l'AMDEC à proprement parler avec l'analyse de la criticité. Une recherche des causes et des conséquences des modes de défaillance est effectuée ainsi que les moyens de détection de ces modes de défaillance et les actions de maîtrise déjà existante. Il faut alors coter la criticité de ces modes de défaillance afin de prioriser les actions sur les modes de défaillance jugés les plus critiques.

Pour élaborer notre analyse nous avons constitué un groupe de travail constitué du pharmacien responsable de l'URC, d'un pharmacien sénior, d'un interne, de la cadre et d'un préparateur. Des réunions régulières et des sessions de brainstorming ont permis d'élaborer les diverses cotations.

- *Cotation de la criticité*

La criticité d'une non-conformité est le produit de sa « détection (D)», sa « gravité (G) » et sa « vraisemblance (V) ».

$$\text{Criticité} = \mathbf{D} \times \mathbf{G} \times \mathbf{V}$$

Une échelle de cotation est établie pour chacun de ces trois facteurs. Chaque critère d'une échelle de cotation correspond à un chiffre allant de 1 à 5. (cf. : Tableaux 7 ;8 ;9) Ainsi trois « notes » numériques sont données à chaque mode de défaillance permettant de les multiplier et d'obtenir la cotation de la criticité.(35,36,85)

Grâce aux données du dispositif de contrôle DrugCam® et à une analyse du circuit des chimiothérapies, nous avons pu coter les non conformités sur les différentes échelles de cotation.

- **La détection :**

Ce facteur correspond à l'évaluation de la détectabilité d'une non-conformité par le système de contrôle.

L'échelle comporte cinq niveaux de cotation : Détectable, En grande partie détectable, En partie détectable, Partiellement détectable, Non détectable.

DétECTION		
Note	Critère	Éléments d'appréciation
1	Détectable	Evident à l'opérateur de la tâche
2	En grande partie détectable	Un coup d'œil suffit
3	En partie détectable	Il faut chercher pour le voir
4	Partiellement détectable	Quasi indétectable à l'opérateur
5	Non détectable	Non détectable

Tableau 7: Echelle de cotation de Détection

- **La gravité :**

L'estimation de la gravité est faite sur les conséquences potentielles d'un mode de défaillance sur le patient. Il faut évaluer si les conséquences sur le patient seront avec un préjudice réversible ou irréversible et de manière totale ou partielle.

L'échelle comporte cinq niveaux de cotation : Mineure, Significative, Majeure, Elevée, Très élevée.

Gravité		
Note	Niveau	Éléments d'appréciation
1	Mineure	Sans conséquence
2	Significative	Conséquence avec préjudice réversible totale
3	Majeure	Conséquence avec préjudice réversible partielle
4	Elevée	Conséquence avec préjudice irréversible partielle
5	Très élevée	Conséquence avec préjudice irréversible totale

Tableau 8: Echelle de cotation de Gravité

- **La vraisemblance :**

La vraisemblance correspond à la fréquence de survenue d'un mode de défaillance. Elle est définie comme la probabilité d'apparition de la défaillance sur une échelle de temps.

Les périodes de temps retenues sont des vraisemblances de survenue supérieure ou égale à un semestre, supérieure ou égale à un trimestre, mensuel, hebdomadaire quotidienne.

L'échelle comporte cinq niveaux de cotation : Très peu significative, Peu significative, Significative, Elevée, Très élevée.

Vraisemblance		
Note	Niveau	Eléments d'appréciation
1	Très Peu Significatif	Vraisemblance de survenue <u>supérieure ou égale à 1 semestre</u> ( ≥ 6 mois)
2	Peu Significatif	Vraisemblance de survenue <u>supérieure ou égale à 1 trimestre</u> ( > 1 mois et < 1 semestre)
3	Significatif	Vraisemblance de survenue <u>mensuel</u> ( > 7 jour et < 1 mois)
4	Elevée	Vraisemblance de survenue <u>hebdomadaire</u> ( < 7j)
5	Très élevée	Vraisemblance de survenue <u>quotidienne</u> ( < ou = 1 jour)

**Tableau 9: Echelle de cotation de Vraisemblance**

- **Référentiel de décision :**

Le calcul de la criticité permet d'obtenir un score de criticité (C) pour chaque mode de défaillance. Ces scores seront répartis en fonction de leurs valeurs en trois niveaux de risques allant de « inférieur ou égale à 15 » jusqu'à « supérieur ou égale à 32 ». Ces trois niveaux sont définis en fonction du degré d'acceptabilité des risques. Pour chaque niveau un référentiel de décision sera attribué. Cette hiérarchisation des risques permet de « systématiser les décisions associées à un niveau d'acceptabilité du risque. » (50)

- Le risque est « faible » lorsqu'il est non nul mais sous contrôle. Nous le classons comme « acceptable » et il ne nécessitera pas de mesure d'amélioration supplémentaire.

- Le risque est « modéré » lorsqu'il est tolérable et sous contrôle. Nous le classons comme tel car le risque n'est pas majeur, mais des actions de surveillance et de gestion des risques devront être organisées secondairement.

- Le risque est « fort » lorsqu'il est inacceptable. Des mesures de prévention, de protection et de suivi sont à prendre en priorité.

Plus le score de criticité (C) est grand, plus le mode de défaillance est critique.

Le tableau 10 illustre l'échelle de criticité associée à son référentiel de décision.

Criticité		
Cotation	Risque	Référentiel de décisions
$C \leq 15$	Faible	Risque acceptable : pas d'action
$16 \leq C \leq 30$	Modéré	Tolérable sous contrôle : action de surveillance +/- indicateur de suivi
$32 \leq C$	Fort	Inacceptable : mise en place d'actions préventives ou de protection +/- d'un indicateur de suivi ou de résultat

**Tableau 10: Echelle de criticité et référentiel de décision**

Pour établir les bornes de chacun des niveaux nous avons établi une matrice de criticité du niveau de maîtrise de risque grâce au groupe de travail. (cf. tableau 11)

G*F	1	2	3	4	5
5	5	10	15	20	25
4	4	8	12	16	20
3	3	6	9	12	15
2	2	4	6	8	10
1	1	2	3	4	5

		Détection				
		1	2	3	4	5
G*F	25	25	50	75	100	125
	20	20	40	60	80	100
	16	16	32	48	64	80
	15	15	30	45	60	75
	12	12	24	36	48	60
	10	10	20	30	40	50
	9	9	18	27	36	45
	8	8	16	24	32	40
	6	6	12	18	24	30
	5	5	10	15	20	25
	4	4	8	12	16	20
	3	3	6	9	12	15
	2	2	4	6	8	10
	1	1	2	3	4	5

Tableau 11: Matrice de criticité

- *Mise en place des actions de prévention ou/et de protection*

Une fois que la hiérarchisation des criticités est établie, nous isolons dans un premier temps les criticités inacceptables puis dans un second temps les criticités tolérables sous contrôle.

Pour chacune de ces criticités isolées, le groupe de travail va identifier des actions d'amélioration afin de faire diminuer hypothétiquement le score de criticité de chaque mode de défaillance.

Pour se faire les actions devront avoir des conséquences sur la réduction du score de la détectabilité, la gravité et la vraisemblance. En effet ces scores résiduels estimés après actions d'amélioration permettront d'obtenir la criticité résiduelle pour chaque mode de défaillance puisque la criticité résiduelle sera le produit de la Détection résiduelle, la Gravité résiduelle et la Vraisemblance résiduelle.

## 2.2- Résultats

- *Analyse de la criticité des modes de défaillance*

La cartographie des risques issue de l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité réalisée sur le processus de production des chimiothérapies est présentée en annexe 5 .

Les modes de défaillance sont les mêmes que ceux établis lors de l'analyse des non-conformités (Partie II.B.1) à l'exception de deux modes de défaillance rajoutés. La répartition quantitative et les explications relatives aux types d'erreurs sont à voir dans la Partie II.B.1

Les deux modes de défaillance jugés manquant par le groupe de travail sont : « Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon lyophilisat non prévu dans la fiche de fabrication - flacon et reconstitution indexés en cours de fabrication - erreur sur le volume de reconstitution » et « Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon PAE non prévu dans la fiche de fabrication - flacon non indexé en cours de fabrication ». Ces modes de défaillance ne sont pas détectés car ils utilisent le mode manuel. Ils ont été estimés par le groupe de travail. Le mode défaillance « Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon lyophilisat non prévu dans la fiche de fabrication - flacon et reconstitution non indexés en cours de fabrication » est lui sous-estimé, la vraisemblance a été elle aussi réévaluée par le groupe de travail.

Pour l'ensemble des modes de défaillance les causes, les effets, les actions de maîtrise et les moyens de détection existant ont été mentionnés par le groupe de travail dans le tableau en annexe 5. Ces notions ainsi que le recueil des données des non-conformités ont permis de coter la détection, la gravité et la vraisemblance de chaque non-conformité et ainsi obtenir leurs criticités (annexe 5).

Ainsi, nous avons déterminé 5 modes de défaillance de criticité à « risque fort » dits inacceptables 10 modes de défaillance de criticité à « risque modéré » dits tolérables sous contrôle et 32 modes de défaillance de criticité à « risque faible » dits acceptables. La répartition globale des classes de criticité est représentée dans la figure 32 et la répartition des étapes du processus par classe de criticité est représentée dans la figure 33.

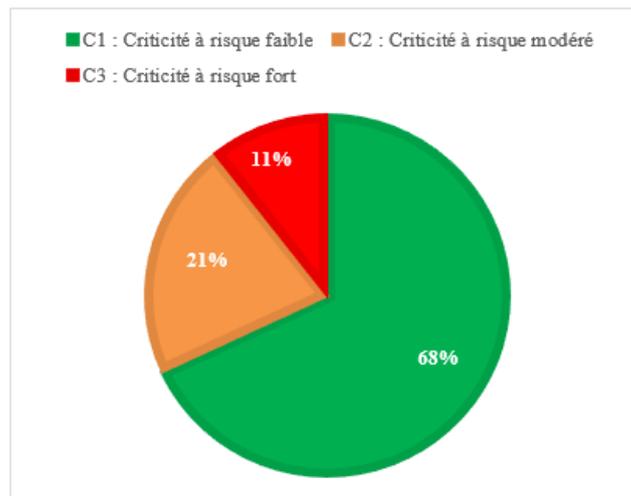


Figure 32: Répartition globale des classes de criticité

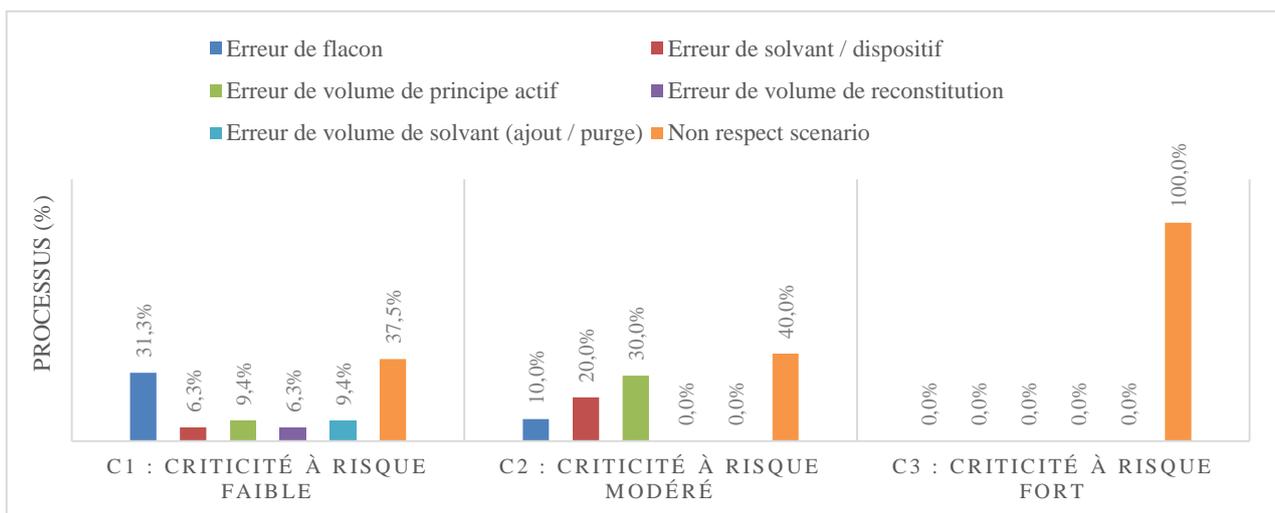


Figure 33: Répartition des étapes du processus par classe de criticité

Nous observons une criticité à risque fort survenant en totalité lors du non-respect du scénario (100%)

Le non-respect du scénario se retrouve aussi majoritaire dans les deux autres types de criticité.

L'erreur de flacon se distingue plus dans les criticités à risque faible et l'erreur de volume de principe actif plutôt dans les criticités à risque modéré.

Seule la criticité à risque faible comporte toutes les activités de processus.

- *Plan d'action de prévention et /ou de protection :*

L'élaboration des plans d'actions de prévention et/ou de protection ainsi que la cotation des scores résiduels et de la criticité résiduelle se fait seulement sur les criticités C3 et C2.

Le tableau AMDEC étant conséquent nous avons numéroté tous les modes de défaillance de 1 à 47 dans l'annexe 5 pour plus de lisibilité. Nous avons ensuite repris les lignes des criticités C3 et C2 en y rajoutant les mesures d'amélioration envisagées et scores résiduels établies par le groupe de travail dans trois tableaux (tableaux 12, 13 et 14).

Les plans d'actions d'amélioration des 5 criticités à « risque fort » (C3) sont regroupés dans le tableau 12.

Pour ces modes de défaillance, il est difficile d'agir sur le critère de gravité puisqu'il s'agit d'erreurs échappant à notre système de contrôle et entraînant la fabrication de chimiothérapie avec un volume de principe actif, un flacon de reliquat de principe actif ou encore un solvant, non contrôlés.

Les actions menées vont donc être portées sur le critère de détection et de vraisemblance.

Le système de détection DrugCam® permet effectivement de bloquer le passage à une autre étape du processus si celui-ci n'est pas correct mais il existe des contournements intentionnels ou non qui empêchent la certitude du contrôle comme le mode manuel ou la présentation de la seringue ou d'une poche de solvant qui n'est pas celle réellement utilisée.

Pour diminuer la fréquence qui est souvent due à un facteur humain les mesures sont notamment :

- Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéo de préparation : Formation et sensibilisation à la présentation de toutes les étapes du scénario de la préparation, aux alertes de DC Assist et à la bonne utilisation du mode manuel. Cette évaluation sera détaillée dans la Partie II-C.
- Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée

Pour agir sur la détection, les actions proposées sont notamment :

- Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique (Ex : vérification des préparations s'il y a présentation d'un volume à zéro avant la présentation d'un volume de PA ; vérification s'il y a l'utilisation du monde manuel...)
- Une prise en charge des reliquats avec suivi et correction des numéros de lots
- Refaire l'apprentissage des flacons qui posent problème pour faciliter la lecture initiale et faire systématiquement celui des nouveaux flacons

La modification théorique des critères résiduels suite aux actions d'amélioration sur ces 5 modes de défaillance permettrait de réduire les risques à un niveau « tolérable sous contrôle » (C2).

Les plans d'action des 10 criticités à « risque modéré » (C2) sont regroupés dans le tableau 13 et 14.

La modification théorique des critères résiduels suite aux actions d'amélioration sur ces 10 modes de défaillance permettrait de réduire les risques à un niveau « acceptable » (C1).

Pour cette catégorie de criticité nous retrouvons notamment des modes de défaillance sur le non-respect du scénario, le volume de principe actif, la présentation du solvant et la présentation de flacon. Ils présentent en général une faible fréquence, les actions d'amélioration seront donc plus tournées vers une meilleure capacité à détecter l'erreur. Les actions d'amélioration du score de la vraisemblance sont tout de même mises en place et se rapprochent de celles pour la criticité à fort risque C3.

La mise en place d'amélioration de détection est faite par l'évolution de la version du dispositif Drug Cam avec :

- Une amélioration des algorithmes de détection des volumes des seringues (version 1.10 installée mi-juin 2020)
- Une amélioration de la présentation des étapes de préparation : code couleur et logo supplémentaire pour préciser l'ajout ou le retrait de volume (version 1.10 DrugCam® assist installée mi-juin 2020)
- Le déploiement du module complet « essai thérapeutique » permettant de réduire la fréquence des étapes validées manuellement lors d'essais thérapeutiques (version 2.0 Assist en Attente)
- Evolution en cours du système : étapes d'identification des flacons plus sensibles +/- étapes supplémentaires de lecture du flacon.
- Référencement d'un seul dosage pour les DCI nécessitant une reconstitution

N°	Type de défaillance	Modes de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	D	G	V	Criticité	Actions de prévention/protection/détection	Détection résiduelle	Gravité résiduelle	Vraisemblance résiduelle	Criticité résiduelle
3	Non respect scénario	Volume de reconstitution non présenté à la caméra et <b>non vérifiable</b> de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Solution reconstituée à la mauvaise concentration qui entraine soit une concentration supérieure soit inférieure	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Flacon identifié jeté et reconstitution d'un nouveau flacon pour pouvoir garantir la concentration Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	3	5	3	45	*Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation: Formation et resensibilisation à la présentation de toutes les étapes du scénario de la préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique (Ex : vérification des préparations s'il y a présentation d'un volume à zéro avant la présentation d'un volume de PA...)	2	5	2	20
6	Non respect scénario	Volume de PA non présenté et <b>non vérifiable</b> de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Risque d'administration au patient d'une poche sur dosée ou sous dosée	Signalement par le préparateur d'un oubli de présentation Refabrication systématique de la poche si le volume est non vérifiable Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	3	5	3	45	*Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation: Formation et resensibilisation à la présentation de toutes les étapes du scénario de préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique (Ex : vérification des préparations s'il y a présentation d'un volume à zéro avant la présentation d'un volume de PA...)	2	5	2	20
9	Non respect scénario	Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon lyophilisat non prévu dans la fiche de fabrication - flacon et reconstitution non indexés en cours de fabrication	Banalisation des erreurs de reliquats sur les fiches de fabrication Mauvaise gestion des reliquats : pas de correction systématique et contournement en donnant un flacon supplémentaire Pas de gestion des multi-reliquats par isolateur Non respect des n° d'ordonnancier dans l'ordre de préparation	Non contrôle du nouveau flacon, du solvant et volume de reconstitution.	Indexation manuelle de toutes les étapes nécessaires pour avoir une traçabilité complète de toutes les étapes de préparation	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	4	5	3	60	*4 axes de gestion des reliquats sont mis en place: Gestion des reliquats par isolateur; Correction d'un reliquat en début de préparation pour améliorer la traçabilité sur DrugCam et éviter les indexations oubliées; Correction en temps réel des reliquats sur Chimio; Ajuster les volumes de flacons dans chimio pour être au plus près des volumes réellement prélevés *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique	3	5	2	30
10	Non respect scénario	Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon PAE non prévu dans la fiche de fabrication - flacon non indexé en cours de fabrication	Banalisation des erreurs de reliquats sur les fiches de fabrication Mauvaise gestion des reliquats : pas de correction systématique et contournement en donnant un flacon supplémentaire Pas de gestion des multi-reliquats par isolateur Non respect des n° d'ordonnancier dans l'ordre de préparation	Non contrôle du nouveau flacon	Indexation manuelle de toutes les étapes nécessaires pour avoir une traçabilité complète de toutes les étapes de préparation	DC CONTROL caméra de scène	4	5	3	60	*4 axes de gestion des reliquats sont mis en place: Gestion des reliquats par isolateur; Correction d'un reliquat en début de préparation pour améliorer la traçabilité sur DrugCam® et éviter les indexations oubliées; Correction en temps réel des reliquats sur Chimio; Ajuster les volumes de flacons dans chimio pour être au plus près des volumes réellement prélevés *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique	3	5	2	30
18	Non respect scénario	Non présentation de tous les flacons utilisés	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Non vérification de tous les flacons donc risque d'utiliser un flacon qui n'est pas destiné à la préparation et donc au patient	Identification des flacons avec data matrix dès que possible	DC CONTROL caméra de scène	4	5	2	40	*Refaire l'apprentissage des flacons qui posent problème pour faciliter la lecture initiale *Faire systématiquement l'apprentissage des nouveaux flacons lors de leur réception *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation	4	5	1	20

Tableau 12: AMDEC Criticité à "risque fort" (C3)

N°	Type de défaillance	Modèles de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	D	G	V	Criticité	Actions de prévention/protection/détection	Détection résiduelle	Gravité résiduelle	Vraisemblance résiduelle	Criticité résiduelle
4	Non respect scénario	Volume de reconstitution non présenté à la caméra et vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Erreur de concentration du flacon reconstitué entraînant une erreur de dose préparée	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Reprélèvement de l'intégralité du flacon pour confirmer le volume indexé de reconstitution	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	2	5	2	20	*Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation: Formation et resensibilisation à la présentation de toutes les étapes du scénario de la préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique (Ex : vérification des préparations s'il y a présentation d'un volume à zéro avant la présentation d' un volume de PA...)	2	5	1	10
5	Non respect scénario	Volume de PA non présenté et vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Pas de contrôle en cours de fabrication du volume injecté dans la poche.	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	2	5	2	20	*Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation: Formation et resensibilisation à la présentation de toutes les étapes du scénario de la préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique (Ex : vérification des préparations s'il y a présentation d'un volume à zéro avant la présentation d' un volume de PA...)	2	5	1	10
11	Non respect scénario	Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon lyophilisat non prévu dans la fiche de fabrication - flacon et reconstitution indexés en cours de fabrication - erreur sur le volume de reconstitution	Banalisation des erreurs de reliquats sur les fiches de fabrication Mauvaise gestion des reliquats : pas de correction systématique et contournement en donnant un flacon supplémentaire Pas de gestion des multi-reliquats par isolateur Non respect des n° d'ordonnancier dans l'ordre de préparation Pas d'information sur les volumes de reconstitution dans les lignes indexées	Erreur de concentration du flacon reconstitué entraînant une erreur de dose préparée	Mise à disposition à la préparation et à la libération pharmaceutique d'une synthèse des données de reconstitution (solvant , volume, stabilité)	DC CONTROL Pharmacien	3	5	2	30	*4 axes de gestion des reliquats sont mis en place: Gestion des reliquats par isolateur; Correction d'un reliquat en début de préparation pour améliorer la traçabilité sur DrugCam et éviter les indexations oubliées; Correction en temps réel des reliquats sur Chimio; Ajuster les volumes de flacons dans chimio pour être au plus près des volumes réellement prélevés *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique	2	5	1	10
12	Non respect scénario	Étiquette de fin non présentée - présentation étiquette début nouvelle prep - validation manuelle de fin de préparation	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Risque de perte de l'identivigilance de la poche	Suivi de l'étiquette de la poche par la caméra de scène lors de la libération pharmaceutique	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	3	3	2	18	*Proposition de coller l'étiquette systématiquement sur la poche en début de préparation *Suivi de l'étiquette de la poche par la caméra de scène *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation: Formation et resensibilisation à la présentation de toutes les étapes du scénario de la préparation	3	3	1	9
24	Erreur de solvant / dispositif	Erreur de solvant/dispositif arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle	Erreur à la préparation des paniers et absence de contrôle de tous les produits de la préparation par le préparateur avant lancement de la préparation Facteur humain : Inattention manque de concentration/vigilance, fatigue Validation manuelle par les préparateurs et contournement du système sans vérification de la fiche de fabrication	Utiliser le mauvais solvant ou le mauvais dispositif Administration aux patients d'une poche avec un solvant et un PA non compatible	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	2	4	2	16	*Déploiement depuis 2019 des datamatrix sur les poches de solvant *Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique	1	4	2	8

Tableau 13: AMDEC Criticité à "risque modéré" (C2)

N°	Type de défaillance	Modes de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	D	G	V	Criticité	Actions de prévention/protection/détection	Détection résiduelle	Gravité résiduelle	Vraisemblance résiduelle	Criticité résiduelle
25	Erreur de solvant / dispositif	Erreur de solvant/dispositif arrêtée post-production APRES libération pharmaceutique (DrugCam Control) via Check list produit fini / réception IDE	Erreur à la préparation des paniers et absence de contrôle de tous les produits de la préparation par le préparateur avant lancement de la préparation Facteur humain : Inattention manque de concentration/vigilance, fatigue Validation manuelle par les préparateurs et contournement du système sans vérification de la fiche de fabrication	Utiliser le mauvais solvant ou le mauvais dispositif Administration aux patients d'une poche avec un solvant et un PA non compatible	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien CHECK LIST Préparateur IDE	3	4	2	24	*Déploiement depuis 2019 des datamatrix sur les poches de solvant *Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation *Formation des internes : description des cas critiques lors de la libération pharmaceutique	2	4	1	8
29	Erreur de flacon	Faux positif (Ex : demande d'un flacon d'Ametycine 40mg - présentation d'un flacon de 10mg reconnu par Drugcam comme un flacon de 40mg)	Défaillance de détection par DC liée à la ressemblance de certains flacons	Risque de sous/sur dosage avec reconstitution d'un flacon à la mauvaise concentration ou utilisation d'un flacon PAE à une concentration différente	Signalement des dysfonctionnements à la société pour amélioration des apprentissages et algorithmes de détection Absence de référencement de spécialités PAE à concentration différente d'une même DCI	DC CONTROL caméra de scène	5	5	1	25	*Référencement d'un seul dosage pour les DCI nécessitant une reconstitution *Evolution Eurekam en cours des scénarios et étapes d'identification flacons supplémentaires *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation	3	5	1	15
44	Erreur de volume de principe actif	Erreur >5% de volume de principe actif arrêté en cours de préparation via alerte DrugCam Assit	Facteur humain: perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Risque d'erreur de dose avec un sur ou sous dosage pour le patient.	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "Sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Resensibilisation régulière aux alertes DC ASSIST	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	5	4	20	*Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée *Utilisation systématique du support DC *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation	1	5	3	15
45	Erreur de volume de principe actif	Erreur >5% de volume de principe actif arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam Control) après validation manuelle en cours de préparation	Facteur humain: perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches Validation manuelle sans prendre le temps de vérifier correctement l'écran de fabrication. La fréquence de faux négatifs peut induire à banaliser l'alarme Drugcam (souvent dû à une mauvaise présentation de la seringue ) Certaines étapes sont validées systématiquement en manuel car non détectables par DrugCam : anticancéreux colorés (anthracyclines...)	Risque d'erreur de dose avec un sur ou sous dosage pour le patient.	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "Sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Ne pas réaliser de trace manuelle quand ce n'est pas nécessaire Contrôle libérateur post production avec visualisation d'une alerte DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	2	30	*Mise en place de non interruption de tâches avec notamment un système de communication entre la ZAC et les pharmaciens par messagerie instantanée informatisée * Vérification systématique de l'alerte Assist avant le passage en mode manuel *Utilisation du socle adéquat et une bonne position de la seringue lors de la présentation à la caméra pour éviter des Faux Négatifs et révision de la procédure *Vigilance du pharmacien à la libération des poches avec validation manuelle *Evaluation des préparateurs par analyse rétrospective de vidéos de préparation	3	5	1	15
47	Erreur de volume de principe actif	Faux positif associé à une erreur de volume de prélèvement du préparateur >5% (Ex : volume demandé =10ml, présentation par le préparateur de 9ml lu par DrugCam 10ml)	Erreur de lecture par présentation non optimale de la seringue. Défaillance de détection par DrugCam. Négligence d'une première alerte DC Assist liée à une banalisation des faux négatifs	Validation automatique d'un volume erroné par DC.	Meilleure présentation des seringues: Procédure "Sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Signalement des dysfonctionnements à Eurekam pour amélioration des algorithmes de détection Optimisation du choix des seringues pour utilisation des seringues les plus performantes sur DrugCam	DC CONTROL Pharmacien (alerte très souvent présente avant validation Drugcam)	4	5	1	20	*Amélioration des algorithmes de détection des seringues : v 1.10 installée mi juin 2020	3	5	1	15

Tableau 14: AMDEC Criticité à "risque modéré" (C2) - Suite

### 3- Discussion

Notre analyse s'inscrit dans une démarche déjà avancée de sécurisation du circuit de préparation des chimiothérapies avec la mise en place de DrugCam® depuis janvier 2017. Il est décrit dans la littérature l'impact de ce système de contrôle sur la réduction des risques et la criticité. Une étude réalisant un AMDEC avant l'utilisation de DrugCam® et un après a montré que l'utilisation de DrugCam® avait un impact majeur sur la maîtrise du risque du process (38). La criticité globale diminue de 20% et le nombre de criticités inacceptables passe de 5 à 1. Une autre étude AMDEC comparant les différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies a effectué une analyse de criticité pour 10 méthodes de contrôle (Double contrôle visuel, Gravimétrique, Robotisation, HPLC, FIA, HTPLC, UV/Visible-IR-FT : Multispec®, Raman Spectrometry, UV/Raman : QC-Prep et 2 types d'utilisation de DrugCam® une avec réétiquetage de tous les solvants et contenants et une sans)(39). Il en est ressorti après brainstorming, 11 modes de défaillance, 5 en cours de production et 6 en post production sur la vérification de tous les aspects visuels de la préparation. Les scores de criticité les plus bas sont obtenus avec la robotisation et la méthode de contrôle DrugCam® associés à un réétiquetage avec code-barres de tous les solvants et contenants. Ces résultats montrent que notre dispositif de contrôle est déjà sécuritaire. De plus, nous notons, en comparaison à l'analyse de Savelli et al. que depuis 2019 un data matrix a été déployé progressivement par le fournisseur sur tous les solvants. Ainsi une détection automatique des solvants en cours de préparation devient possible en évitant la solution d'un réétiquetage par code-barres non dénuée de risques.

Dans cette démarche de qualité qui vise à évaluer les erreurs et les dysfonctionnements, le suivi des non-conformités est un moyen efficace. Il permet aussi de sensibiliser et de mobiliser le personnel. Ce travail de recueil en prospectif est indispensable au suivi du fonctionnement d'un processus. En établissant la cartographie de ces non-conformités cela permet de les répartir dans chaque processus et ainsi cibler les erreurs et en identifier les causes. L'existence de 1441 non-conformités correspond à un taux d'erreurs de préparation de 0,96%. Il est compris dans l'intervalle des taux d'erreurs de préparation de chimiothérapie retrouvées dans la littérature (0,2 à 3,6%) (4-7).

Si la répartition globale depuis 2017 des non conformités par type de défaillance nous informe que plus de 50% des non conformités sont des erreurs sur le volume de principe actif

(dont plus de la moitié sur erreur > 5%), nous remarquons qu'en 2019 le non-respect des étapes du scénario correspond en revanche au type de défaillance le plus fréquent. Nous observons une augmentation du taux d'erreur global entre 2017 à 2019 (0,67% vs 1,19%). En effet, tous les types de défaillance, à l'exception des erreurs sur le choix du flacon, sont plus fréquents en 2019 qu'en 2018 mais l'augmentation des non-conformités liées à un non-respect de scénario est la plus importante. Cette augmentation des non conformités en 2019 s'explique à la fois par un recueil plus exhaustif mais aussi par une capacité de détection des erreurs de plus en plus précise.

Nous pouvons mettre en évidence que parmi les erreurs arrêtées plus des  $\frac{3}{4}$  (82,2%) sont stoppées par le système de DC Assist, elles sont corrigées en temps réel et conservées dans 97,6% des cas. Lorsque cette correction n'est pas possible, la préparation est directement détruite sans attendre la fin de la préparation. Ceci montre l'importance du contrôle en temps réel qui permet de corriger la quasi-totalité des erreurs et ainsi conserver une bonne préparation. Pour les autres erreurs qui sont détectées en post-production, la moitié (47,5%) sera conservée. Nous voyons là, l'importance du contrôle post production qui permet de visualiser à posteriori via DrugCam® Control des éléments pouvant empêcher la destruction d'une préparation. Ce contrôle en deux temps a cependant une limite. En effet lorsque l'erreur ne peut pas être identifiée avec certitude, notamment lors d'une étape de scénario non présentée à DrugCam®, il est alors obligatoire de détruire la préparation par sécurité. C'est le cas de 6,6% des non-conformités. Cette analyse des erreurs arrêtées par DrugCam® est particulièrement intéressante parce qu'elle révèle à la fois la puissance de DrugCam® en intervenant à la fois en cours de production et post-production mais aussi les limites inhérentes à un système de contrôle en cours de process qui s'appuie sur un respect de la présentation de l'ensemble des étapes du scénario. Dans un contexte de médicaments anticancéreux de plus en plus couteux, nous avons souhaité évaluer l'impact budgétaire de DrugCam® selon la correction de l'erreur en cours de préparation ou la destruction de la préparation. Ainsi, nous nous apercevons que, entre Août 2017 et fin 2019, le coût des préparations potentiellement détruites si la correction en cours de préparation n'avait pas été effective s'élève à 417 146€. Inversement, le montant des préparations détruites mais potentiellement conformes par impossibilité d'un moyen de contrôle s'élève à 22 013€. Dans ce sens, l'économie est conséquente. En comparaison à une méthode de contrôle analytique post production, DrugCam® permet potentiellement une économie importante en arrêtant

l'erreur en cours de préparation. Pour autant, le contrôle analytique post production apparait aussi comme complémentaire à DrugCam® notamment lorsque le non-respect du scénario ne permet pas de contrôler la préparation de façon fiable avec la vidéo.

L'analyse des risques que nous avons fait a permis effectivement d'identifier des défaillances de notre circuit des chimiothérapies mais également de les hiérarchiser afin de nous concentrer sur les défaillances les plus critiques en recherchant les mesures d'amélioration les plus adaptées. L'analyse de risque conclut à 5 modes de défaillance de criticité 3 et 10 modes de défaillance de criticité 2. Respectivement, 100% et 40% de ces criticités sont corrélées à un non-respect de scénario. Pour réduire la vraisemblance de ces erreurs de non-respect de scénario, il est particulièrement fondamental que les préparateurs comprennent le principe même du contrôle par DrugCam® et l'importance d'une transparence totale de la préparation. Alors que les actions d'information et d'évaluation souvent considérées comme peu efficaces, la répétition d'informations de façon différente a été choisie pour que les bonnes pratiques soient mieux appliquées. Les « 10 principes fondamentaux quand je prépare une chimiothérapie » (Annexe 3) ont été présentés aux préparateurs et affichés dans l'unité de production. Des staffs dédiés aux erreurs des préparations sont effectués pour présenter les chiffres actualisés, analyser les différentes erreurs de préparations et resensibiliser sur les bonnes pratiques. Lorsque qu'une erreur de préparation est détectée en post production, un débrief avec le préparateur est immédiatement effectué. Des évaluations régulières par analyse rétrospective de vidéo de préparation sont aussi l'occasion de répéter les informations. Les signalements systématiques par les préparateurs lorsqu'une étape n'a pas été présentée à la caméra confirment l'efficacité de ces actions et expliquent l'augmentation du nombre de non-conformités recueillies en 2019.

Les actions d'amélioration de la détection sont aussi mises en place. Le contrôle post production doit être plus efficace. Les différents cas critiques de libération pharmaceutique sont expliqués lors de la formation des internes pour améliorer leur vigilance. Enfin la gestion des reliquats est ciblée dans 2 modes de défaillance de criticité 3. 4 axes d'amélioration sur la gestion des reliquats sont mis en place pour réduire l'impact des erreurs de reliquats sur le scénario de préparation et améliorer la traçabilité. D'autres actions visent à réduire la fréquence du mode manuel associé à plus de 87% des non conformités post-production. Une plus grande réactivité des apprentissages est indispensable. Des évolutions du dispositif DrugCam® doivent aussi permettre d'améliorer la détection.

La mise en place de ces actions permet de réduire les criticités 3 en criticité 2 sur les 5 modes de défaillance. Tous les modes de défaillance de criticité 2 sont réduits au niveau « acceptable ».

Notre cartographie d'erreurs de préparation des chimiothérapies est très ciblée, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature une cartographie des erreurs autant détaillées pour la préparation des chimiothérapies.

Afin de réussir l'objectif d'amélioration continue encouragée par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (Certification HAS V2014 (86) et V2020 prochainement) , une réévaluation en continu de cette cartographie des risques et de l'AMDEC avec une approche particulière sur l'analyse de chaque scénario et du choix d'adaptation méthodologique est nécessaire. En effet, l'état des lieux des risques peut changer en fonction des changements d'organisation, de l'arrivée de nouveaux personnels ou technologies, de l'évolution de la réglementation... Ces changements peuvent éventuellement être générateurs ou réducteurs de risques pour des étapes du processus. Le recensement des non-conformités en continu est lui aussi nécessaire, nous avons mis en place un système de recueil des erreurs grâce aux données extraites de DrugCam® et un recueil prospectif par l'équipe lors de la libération. Un signalement par les préparateurs doit être plus effectif surtout pour les erreurs de non-respect du scénario. L'analyse spécifique de certaines erreurs en CREX (comité de retour d'expérience) (35,36) peut aussi compléter cette AMDEC et améliorer cette démarche qualité.

## **C- Evaluation des pratiques**

Les objectifs de cette partie sont d'une part d'établir une évaluation des pratiques professionnelles des préparateurs vis-à-vis de la production de chimiothérapie et d'autre part d'obtenir un retour d'expérience des préparateurs sur le dispositif DrugCam®.

### **1-Evaluation des pratiques professionnelles**

L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) est une analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de santé (HAS), comportant la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques.

#### ***1.1-Méthode***

Le préparateur sera vu en entretien avec le pharmacien responsable de l'URC et la cadre.

Trois vidéos de préparations différentes faites par le préparateur évalué vont être regardées au hasard. Ces trois préparations doivent contenir une préparation de poche avec un flacon prêt à l'emploi, une préparation de poche avec reconstitution et une préparation de seringue diluée

La grille d'évaluation a été réalisée en fonction des différentes étapes d'une préparation et aux actions essentielles qu'il faut effectuer pour garantir une préparation conforme aux BPP. Cette grille se trouve en annexe 2. En recensant tous les points clés d'une préparation, elle permet d'évaluer si la pratique est correcte.

Une première partie porte sur la mise en place du plan de travail dans l'isolateur : port de gants ; vérification de tous les éléments de la préparation, évaluation de l'encombrement du plan de travail (une seule préparation à la fois), support DrugCam® utilisé et positionnement adéquat des dispositifs.

Une seconde partie porte sur les étapes de manipulation de la préparation, sur la gestion des déchets et sur le respect du scénario ou des indexations adéquates.

L'ensemble de la grille a été faite pour permettre d'évaluer à la fois les pratiques du préparateur mais aussi la visibilité des actions de la préparation sur le système DrugCam®.

### 1.2- Résultat

Treize préparateurs ont été évalués sur 3 préparations chacun. Le tableau 15 recense les résultats.

Intitulé de la grille	% de OUI pour:	% de OUI pour:	% de OUI pour:
	Prep n°1: Poche PAE	Prep n°2: Poche LYD	Prep n°3: Seringue
Port des gants	54%	46%	54%
Vérification du plateau : n° lot,flacon,poche	46%	25%	54%
Organisation du plan de travail	77%	69%	85%
Utilisation du support DrugCam® et positionnement adéquat des dispositifs	92%	85%	100%
Utilisation du spike adapté	NA	100%	67%
Prélèvement/injection solvant reconstitution	NA	92%	100%
Dissolution de l'anticancéreux	NA	92%	100%
Présentation de l'intégralité des flacons utilisés avec le reliquat en 1er	85%	77%	77%
Branchement et purge d'une tubulure d'extension	100%	100%	92%
Purge de l'air de la poche	100%	100%	NA
Retrait du volume excédentaire de la poche	100%	100%	NA
Exactitude de volume prélevé et injecté	92%	100%	100%
Prélèvements et injection aseptique	100%	100%	100%
Purge de l'air dans les seringues	92%	100%	100%
Utilisation des compresses	8%	0%	15%
Etiquetage/Emballage/Sortie du produit	100%	100%	100%
Elimination des déchets	100%	100%	100%
Indexation pour présentation d'étapes non prévues dans le scénario initial	0%	100%	100%
Respect du scénario	77%	77%	100%

Tableau 15: Résultats de l'évaluation des préparateurs. (NA= non attribuable)

Les items qui ont eu le plus mauvais score tous préparateurs et types de préparations confondus sont l'utilisation de compresse, le port des gants, la vérification du plateau et l'organisation du plan de travail.

Les items qui ont le meilleur score sont ceux qui concernent la fin de la préparation avec Etiquetage/Emballage/Sortie du produit et l'élimination des déchets avec 100% pour tous. Les actions liées à la préparation en elle-même avec « Branchement et purge d'une tubulure d'extension ; Purge de l'air de la poche ; Retrait du volume excédentaire de la poche ; Exactitude de volume prélevé et injecté ; Prélèvement et injection aseptique ; Purge de l'air dans les seringues » ainsi que les étapes de reconstitution obtiennent aussi de bon score.

D'autres items sont plus compliqués à évaluer car ils ne sont pas présents dans chaque préparation. Par exemple pour l'item « Indexation pour présentation d'étapes non prévues dans le scénario initial », une seule préparation a eu besoin d'une indexation dans les préparations n°1, elle n'a pas été faite par le préparateur, cela explique le résultat de 0%. Il s'agissait de l'indexation d'un reliquat non prévu dans le scénario. A l'inverse, le préparateur a bien effectué l'indexation dans la seule préparation qui en nécessitait parmi les préparations n°2. Il en est de même pour les 3 préparations concernées dans les préparations n°3.

Au niveau des types de préparation ce sont les seringues qui obtiennent le plus de réponses positives avec 58,8% d'item à 100%, suivies par la préparation de poches lyophilisats (52,6%) et la poche PAE (37,5%).

## **2-Retour d'expériences**

Afin d'avoir un retour d'expériences pour améliorer et évaluer l'utilisation du dispositif DrugCam®, les préparateurs ont répondu à un questionnaire.

Le questionnaire se trouve en annexe 3. 12 questionnaires ont été remplis.

Sept préparateurs ont plus de 10 ans d'expérience dans les préparations de chimiothérapie, trois ont entre 1an et 10ans d'expérience et deux ont moins d'un an. 98% ont déjà utilisé d'autres techniques de contrôle de préparations de chimiothérapie autre que DrugCam® auparavant. Il s'agissait pour tous du double contrôle visuel.

67% pense que le contrôle par DrugCam® est un gain de temps par rapport à un double contrôle visuel. Lorsque ce n'est pas le cas, les raisons sont la notion de perte de temps durant

la mise en place et la formation au logiciel mais cette perte de temps s'atténue lors de la prise en main du dispositif et des mises à jour du logiciel.

100% pense que le contrôle par DrugCam® est un gain de sécurité par rapport à un double contrôle visuel.

50% pense que les préparations sont plus difficiles à réaliser avec la méthode DrugCam® surtout pour les préparations qui ont besoin de nombreux flacons, la préparation devient plus fastidieuse qu'avec un double contrôle.

75% ont répondu que l'utilisation de DrugCam® peut entraîner une perte de vigilance notamment par automatisme des gestes en se laissant guider par les indications et alertes de DrugCam® sans vérification au préalable.

Les résultats aux questions sur l'utilisation du dispositif sont dans la figure 34.

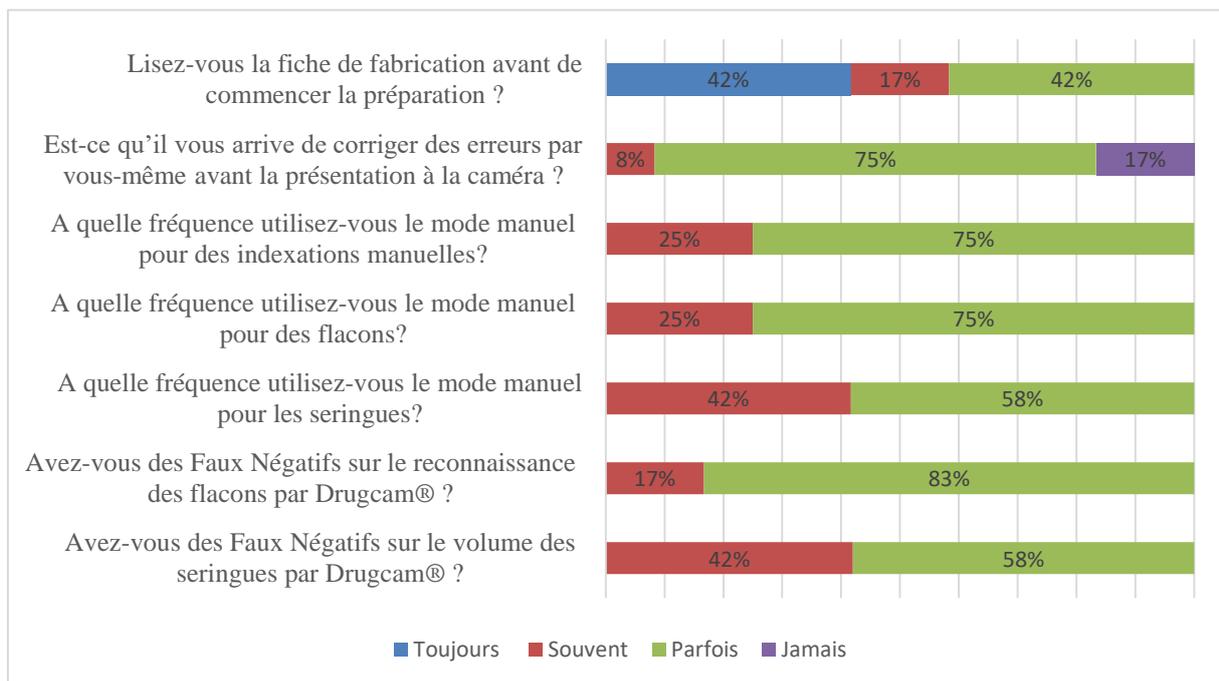


Figure 34: Résultats du questionnaire sur le dispositif DrugCam® aux PPH

En ce qui concerne les non-conformités, il a été demandé de classer de 1 à 6 (1 étant le plus fréquent) les types d'alertes d'erreurs qu'ils retrouvaient le plus souvent. Trois préparateurs n'ont

pas répondu, le cumul des réponses des préparateurs permet d'établir le classement suivant (classé du plus fréquent au moins fréquent) :

- 1=> Erreur de choix d'un solvant ou d'un dispositif
- 2=> Erreur sur le volume de Principe Actif ( $\geq 5\%$  et  $< 5\%$ )
- 3=> Erreur de volume de reconstitution
- 4=> Erreur de volume de solvant (lors de l'ajout ou de la purge)
- 5=> Erreur de présentation de flacon
- 6=> Non-respect des étapes du scénario

Le classement des types d'erreurs par les préparateurs est proche des résultats retrouvés dans notre étude (cf. partie II B) sauf pour l'action du non-respect des étapes du scénario qui est sous-évaluée par les préparateurs.

De manière plus générale, il en ressort que le dispositif DrugCam® augmente grandement la sécurisation de la préparation des chimiothérapies mais pour cela il faut une bonne utilisation. Des formations et des évaluations régulières sont effectivement indispensables. Il existe un ressenti assez général sur la perte de vigilance mais aussi sur la perte de connaissances théoriques et du scénario des préparations par automatisation et suivi machinal des indications du logiciel.

Dans l'ensemble, les préparateurs se sentent plus sécurisés mais notent des problèmes récurrents sur des réglages des caméras, des mises à jour du logiciel ou des faux négatifs.

### **3-Discussion**

Lors de l'évaluation des préparateurs, nous avons remarqué que si la majorité des étapes de préparation est bien effectuée, nous observons que certaines étapes majeures du début d'une préparation ne sont pas toujours faites. La vérification du plateau de la préparation avec les flacons et n° de lot, le conditionnement d'administration est indispensable pour éviter les erreurs ou confusion par la suite. De la même manière, une lecture de la fiche de fabrication est primordiale avant de commencer la préparation afin de

comprendre le scénario et d'éviter les mauvaises manipulations. L'organisation du plan de travail, avec une seule préparation à la fois est tout aussi primordiale afin d'éviter les erreurs. Le rythme de production conduit sans doute le préparateur à commencer la nouvelle préparation sans prendre le temps de procéder aux vérifications préalables. De plus, la sécurité apportée par DrugCam® peut induire une perte de vigilance soulignée par les préparateurs eux même. Il en découle une absence de vérification de la fiche de fabrication alors que le préparateur doit rester maître du scénario et garder son esprit critique.

Les évaluations font ressortir une mauvaise pratique concernant la prévention des risques de contamination chimique et l'exposition aux cytotoxiques. Le port des gants et l'utilisation des compresses sont très mal respectés. Le manque d'utilisation des compresses s'explique par l'utilisation des *spike* qui a entraîné une dérive de pratique avec une sous-utilisation des compresses. Le taux trop faible d'utilisation des gants s'explique en partie par le manque de mise à disposition des bonnes tailles de gants dans un isolateur avec peu de stockage. Il est important de respecter les règles de sécurité et de porter les gants stériles par-dessus les gants en néoprène ainsi que d'utiliser des compresses lors de tous les échanges de solutions cytotoxiques (prélèvement/ injection). Une étude de Palamini et al. a révélé que des traces d'antineoplasiques étaient présentes sur les surfaces même après nettoyage. Après avoir testé une stratégie d'entretien des surfaces post-contamination volontaire par cinq antineoplasiques : Irinotécan, Méthotrexate, Gemcitabine, 5-fluorouracile et Ifosfamide à base de ammonium quaternaire, de l'hypochlorite de sodium et de l'eau, il est prouvé que plus d'un nettoyage était nécessaire pour décontaminer la surface, allant jusqu'à quatre passages pour éliminer toute trace de Gemcitabine (87).

La « Présentation de l'intégralité des flacons utilisés avec le reliquat en 1<sup>er</sup> s'il y a » n'est pas faite dans 23% à 15% des cas lors des évaluations. Il faut cependant différencier dans cet item deux types d'action : l'action de présenter tous les flacons mais de ne pas présenter le reliquat en 1<sup>er</sup> et celle de ne pas présenter un ou des flacons. Cette dernière est d'autant plus inquiétante qu'elle est difficilement détectable sans regarder la totalité de la vidéo en caméra de scène et qu'il s'agit d'un mode de défaillance de criticité inacceptable C3. Sur les 6 préparations qui n'ont pas validé cet item, 3 préparations correspondaient à l'action de ne pas montrer les reliquats en 1<sup>er</sup> et 3 préparations ne montraient pas un ou des flacons. Nous notons également que les préparateurs sous-évaluent la fréquence des non-respects de scénario en les classant en dernière position alors qu'il s'agit de l'erreur la plus fréquente en

2019. Cette évaluation est primordiale pour permettre une prise de conscience chez les préparateurs et avoir ainsi un impact sur la modification de leurs pratiques.

Ces évaluations sont un temps d'échange très apprécié par le préparateur. Ce temps d'échange commence toujours par l'avis du préparateur sur sa préparation qu'il vient de visionner. Cela permet d'évaluer si ses propres erreurs de pratique sont détectées. Les erreurs ne peuvent qu'être constatées par le préparateur et permettent ainsi une meilleure prise de conscience. Ces évaluations permettent de faire des rappels en temps réel sur les différentes dérives de pratique de chaque étape d'une préparation. Elles ont l'avantage par rapport aux évaluations classiques en temps réel de ne pas être biaisées par une manipulation surévaluée due à la présence du pharmacien et du cadre à côté du préparateur. Le fait de faire un contrôle à posteriori au hasard apporte une puissance supplémentaire à l'évaluation.

Ces résultats confirment l'importance des actions soulevées dans l'analyse de risque et doivent nous conduire à renouveler ces évaluations avec plus de fréquences. Il aurait effectivement été intéressant de voir l'évolution de ces évaluations et l'impact sur l'amélioration des pratiques.

## CONCLUSION

La sécurisation de la préparation des chimiothérapies est l'enjeu majeur des unités de production. La technologie innovante DrugCam® installée en 2017 en production à l'Institut Paoli Calmettes a permis un gain de sécurité avec l'opportunité d'une vérification automatique de toutes les étapes critiques de la préparation en temps réel (DrugCam® Assit) et une vérification à posteriori grâce au système d'enregistrement vidéo des préparations (DrugCam® Contrôle).

Ce retour d'expériences après plus de 140 000 préparations s'est voulu le plus large possible en couvrant plusieurs aspects d'analyse de cette méthode de contrôle.

Une première analyse nous apporte un éclairage factuel sur différents aspects. L'exhaustivité du contrôle des préparations de chimiothérapie avec plus de 99,7% de préparations effectuées sur DrugCam® 2019 est un argument important de sécurisation en faveur de cette nouvelle méthode. Si le temps de préparation, pouvait être un facteur limitant du contrôle en cours de préparation, nous observons qu'avec la prise en main du dispositif DrugCam® nous avons une amélioration de ce temps de préparation et même un gain de temps pour les préparations simples (plus de 50% des préparations) par rapport au double contrôle visuel. Le temps de libération pharmaceutique peut induire des retards de dispensation dans une organisation en flux tendu mais la libération récente par lot permet d'être plus efficace.

Nous avons évalué le taux de faux négatifs dans les détections de DrugCam® (6,9% pour les flacons et 6,7% pour les seringues en 2019) ainsi que l'utilisation du mode manuel. Le mode manuel vise à forcer une étape de scénario par le préparateur. Le contrôle va alors davantage reposer sur le contrôle post production libératoire qui va permettre de visualiser l'étape forcée en cours de préparation par le préparateur. Ce taux est de 4,1% pour la présentation des flacons et de 7,3% pour les seringues. Ce dernier pourcentage peut être réévaluée puisqu'il diminue à seulement 1,38% si nous ne prenons pas en compte les produits colorés pour qui le système de contrôle a des difficultés de lecture.

Les problèmes de détection et de reconnaissance de flacons par DrugCam® peuvent être expliqués par un manque de réactivité dans l'apprentissage de certains flacons. Cela est souligné dans ce travail et nous conduit à être plus vigilants dans les changements de références même temporaires. Lorsque l'utilisation du mode manuel est récurrente ou longue dans le temps pour une molécule donnée, nous nous tournons plutôt sur une difficulté de lecture de l'étiquette ou du data matrix de la part de la caméra comme pour la Dacarbazine, la Trabectedine, Arsenic Trioxyde. Un taux de faux négatifs élevé est souvent corrélé pour ces spécialités. Les algorithmes de détection évoluent régulièrement pour améliorer ses performances.

L'aspect gestion des risques a d'abord été abordé par une analyse des non-conformités de préparations (0,96% : 1140/149352) puis ensuite étayé par une analyse AMDEC du processus de préparation avec DrugCam®. Les non-conformités nous informent à la fois de la nature de ces erreurs de préparation mais aussi du moment où elles sont arrêtées. Les erreurs sur le volume de principe actif (27,3% pour les erreurs  $\geq 5\%$  et 23,3% pour celles  $< 5\%$ ) et le non-respect du scénario (21,2%) sont les plus importantes. Pour autant, le taux d'erreurs de non-respect de scénario apparaît le plus important en 2019.

Plus de 82% des erreurs sont arrêtées en cours de préparation. Pour les autres erreurs qui sont détectées en post-production, la moitié (47,5%) sera conservée. En revanche, lorsque l'erreur ne peut pas être identifiée avec certitude, notamment lors d'une étape de scénario non présentée à DrugCam®, il est alors obligatoire de détruire la préparation par sécurité. C'est le cas de 6,6% des non-conformités. Cette analyse des erreurs arrêtées par DrugCam® révèle la puissance de DrugCam® en intervenant à la fois en cours de production et post-production mais aussi les limites inhérentes à un système de contrôle en cours de process qui s'appuie sur un respect de la présentation de l'ensemble des étapes du scénario.

L'AMDEC que nous avons réalisé nous a permis à la fois d'établir un état de lieu très précis de toutes les étapes de la préparation des chimiothérapies mais aussi de comprendre tous les scénarios possibles, de mettre en évidence les plus critiques et de mettre en place des plans d'action d'amélioration. Ainsi nous avons mis en évidence 5 modes de défaillance de criticité à « risque fort » dits inacceptables, 10 modes de défaillance de criticité à « risque modéré » dits tolérables sous contrôle et 32 modes de défaillance de criticité à « risque faible » dits acceptables. Les actions d'améliorations proposées ont pour but de modifier les critères

résiduels et ainsi de réduire les 5 modes de défaillance « risque fort » à un niveau « tolérable sous contrôle » et les modes de défaillance à criticité « risque modéré » à un niveau « acceptable » (C1). La criticité « Inacceptable » est retrouvée uniquement dans les erreurs de non-respect du scénario. Ce qui prouve que l'efficacité du système est maintenue lorsque le scénario est respecté.

Notre cartographie d'erreurs de préparation des chimiothérapies est très ciblée, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature une cartographie des erreurs autant détaillées pour la préparation des chimiothérapies. Effectivement, nous observons dans la littérature une hétérogénéité dans le choix des processus et les cotations pour obtenir les criticités. C'est une conséquence de l'application de la méthode AMDEC car chaque établissement, chaque équipe pluridisciplinaire, chaque processus comporte ses particularités. Ces échelles de cotation et l'ensemble de la méthode AMDEC nécessitent forcément des ajustements en fonction des connaissances fines des processus et des étapes étudiées ainsi que des données locales. La littérature aide à encadrer cette cotation de la fréquence, la gravité et la capacité de détection des modes de défaillance afin d'obtenir un degré suffisant de résolution pour commenter le processus (31).

Le dernier aspect de ce travail concerne l'évaluation des préparateurs et leur retour d'expériences. L'analyse vidéo de la préparation de chimiothérapie est un puissant outil d'évaluation et de formation des équipes. Les résultats confirment l'importance des actions soulevées dans l'analyse de risque et doivent nous conduire à renouveler ces évaluations avec plus de fréquence. Il aurait effectivement été intéressant de voir l'évolution de ces évaluations et l'impact sur l'amélioration des pratiques.

DrugCam® a permis sans aucun doute une avancée majeure en termes de sécurisation du process de production des chimiothérapies. Notre retour d'expériences après plus de 140 000 confirme cet aspect à travers le nombre d'erreurs arrêtées par DrugCam que ce soit en cours ou post production. Le suivi prospectif des non-conformités étayé par l'analyse des risques par la méthode AMDEC permet aujourd'hui de franchir une étape supplémentaire de minimisation des risques résiduels. Il offre également un éclairage supplémentaire sur cette nouvelle méthode de contrôle en pleine démocratisation. Les situations de non-respect de scénario doivent être maîtrisées et restent le facteur limitant d'un contrôle en cours de process.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
2. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19 [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
3. ANSM. Qu'est ce qu'une erreur médicamenteuse ? [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu'une-erreur-medicamenteuse/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu'une-erreur-medicamenteuse/(offset)/0)
4. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 8 nov 2011;11:478.
5. Martin F, Legat C, Coutet J, Bracco-Nolin C-H, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C, et al. Prevention of preparation errors of cytotoxic drugs in centralized units: from epidemiology to quality assurance. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2004;91(12):972-6.
6. Gruwez B, Penaud J-F, Lecante V, Lopez I, Dauphin A. Analysis of a manufacturing process example for cytotoxics in a hospital pharmacy. *J Pharm Clin*. 23 nov 2001;20(3):145-8.
7. Leblanc O, Massot V, Dermu M, Guerriero E, Molina J, Bourdon O, et al. Étude rétrospective sur la nécessité de la libération pharmaceutique au sein d'une unité de reconstitution centralisée des injectables. *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2017;52(1):e36.
8. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier - APHP DAJ [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-678-du-3-mars-1987-relative-a-la-manipulation-des-medicaments-anticancereux-en-milieu-hospitalier/>
9. Code de la santé publique - Article L6111-2. Code de la santé publique.
10. Code de la santé publique - Article L5121-5. Code de la santé publique.
11. ANSM. Bonne Pratiques de préparation. 2007.
12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation-Edition 2019 [Internet]. 2019 [cité 20 juin 2020]. Disponible sur: [file:///D:/Downloads/BPP\\_Enquete-Publique\\_Juillet-2019%20\(2\).pdf](file:///D:/Downloads/BPP_Enquete-Publique_Juillet-2019%20(2).pdf)
13. Enquête publique - Révision des bonnes pratiques de préparation [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Enquete-publique-Revision-des-bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Enquete-publique-Revision-des-bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/0)

14. circulaire-dhos-22fev2005.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/system/files/circulaire-dhos-22fev2005.pdf>
15. Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO). Recommandations S.F.P.O. ADAPTATIONS DES RESSOURCES LIÉES A LA PHARMACIE ONCOLOGIQUE EDITION N°2 [Internet]. 2019 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations\\_v2.11-%C3%A0-publier.pdf](https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-%C3%A0-publier.pdf)
16. Pharmacopée européenne 10ème édition Volume 10.0. Direction de la qualité du médicament du Conseil de l'Europe (DEQM). 2019.
17. Pharmacopée européenne 10ème édition Volume 10.1. Direction de la qualité du médicament du Conseil de l'Europe (DEQM). 2019.
18. Pharmacopée européenne 10ème édition Volume 10.2. Direction de la qualité du médicament du Conseil de l'Europe (DEQM). 2019.
19. Pharmacopée française 11ème édition [Internet]. 2012 [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preambule-index>
20. Article L1124-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037090318/2019-06-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037090318/2019-06-01)
21. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. 2013 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Begaud\\_Costagliola.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf)
22. 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 AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 oct 2001;58(19):1835-41.
23. 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.
24. 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*. 1 févr 2009;124(3):722-8.
25. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1 janv 2008;178(1):42-8.
26. 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*. févr 2015;40(1):55-62.

27. Gilbert RE, Kozak MC, Dobish RB, Bourrier VC, Koke PM, Kukreti V, et al. Intravenous Chemotherapy Compounding Errors in a Follow-Up Pan-Canadian Observational Study. *J Oncol Pract.* mai 2018;14(5):e295-303.
28. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 avr 1997;54(8):904-12.
29. Haute Autorité de Santé (HAS). Amélioration des pratiques et sécurité des soins. La sécurité des patients. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé [Internet]. 2012 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat\\_guide\\_gdr\\_03\\_04\\_12.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf)
30. Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP Canada), Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Analyse des modes de défaillances et de leurs effets (AMDE) : Identification proactive des risques dans le milieu de la santé [Internet]. 2006 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/bulletins/BISMPC2006-08.pdf>
31. Demers É, Collin-Lévesque L, Boulé M, Lachapelle S, Nguyen C, Lebel D, et al. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité dans le circuit du médicament: revue de littérature. *Can J Hosp Pharm.* 2018;71(6):376-84.
32. Delgado Silveira E, Alvarez Díaz A, Pérez Menéndez-Conde C, Serna Pérez J, Rodríguez Sagrado MA, Bermejo Vicedo T. Failure modes and effects analysis in the prescription, validation and dispensing process. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* févr 2012;36(1):24-32.
33. Darcissac C, Duvert L, Hoegy D, Chappuy M, Pivot C, Janoly-Dumenil A. Analyse des risques a priori en unité de rétrocession hospitalière : focus sur le processus de dispensation. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2020;78(1):12-20.
34. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care.* avr 2005;14(2):93-8.
35. Meyrieux C, Garcia R, Pourel N, Mège A, Bodez V. Analyse des risques a priori du processus de prise en charge des patients en radiothérapie : exemple d'utilisation de la méthode Amdec. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2012;16(7):613-8.
36. El Bakri S, Fleury B, Le Grévellec M. Étude des risques a priori encourus par les patients en radiothérapie : courbe d'apprentissage et évolution méthodologique. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2015;19(6):556-62.
37. Henry N. Sécurisation du circuit hospitalier de préparation des chimiothérapies: application de l'analyse de risque a priori [Thèse d'exercice : pharmacie]. [Rouen]: Université de Rouen UFR de médecine et de pharmacie; 2016.
38. Laurent.V, Raingeard. E, Lassalle.A, Gallay.L, Riaud.F, Poirier. Y. Analyse de risques du processus de production des chimiothérapies : quelles évolutions après le déploiement

de l'outil de contrôle Drugcam® ? GERPAC [Internet]. Hyères; 2018 [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/analyse-de-risques-du-processus-de-production-des-chimiotherapies-queelles-evolutions-apres-le-deploiement-de-l-outil-de-controle-drugcam-r>

39. Savelli S, Roche M, Curti C, Bornet C, Rathelot P, Montana M, et al. Methods to control anticancer chemotherapy preparations ranked by risk analysis. *Pharmazie*. mai 2018;(5):251-9.
40. Kohler DR, Montello M, Goldspiel BR, DeChristoforo R, Huntley C, High J, et al. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents. *Am J Health Syst Pharm*. 1 sept 2002;59(17):1648-68.
41. Gaba DM, Howard SK. Fatigue among Clinicians and the Safety of Patients. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1249-55.
42. Escoms M, Cabañas M, Oliveras M, Hidalgo E, Barroso C. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. *Pharm World Sci*. 1 oct 1996;18(5):178-81.
43. Teixeira.A, Breton.M, Dalifard.B, Le Franc.B, Cante.JP, Cadeac.MA. Comparaison de l'efficacité de deux méthodes de contrôle des préparations de chimiothérapies anticancéreuses: double contrôle visuel vs Drugcam®. HOPIPHARM. Clermond-Ferrand; 2016.
44. CATO - Logiciel de gestion des thérapies onkologiques [Internet]. [cité 4 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cato.eu/index.php/fr/acceuil>
45. 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*. 30 mai 2000;19(1):5-9.
46. 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*. 1 févr 2011;65(1):17-21.
47. Dell'Ova M. Comparaison de deux méthodes quantitatives pour le contrôle des préparations d'anticancéreux. In: SNPHPU. Paris; 2012.
48. Carrez L, Bouchoud L, Fleury S, Combescure C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou système gravimétrique ? *Pharm Hosp Clin*. 1 sept 2014;49:206–207.
49. Terkola R, Czejka M, Bérubé J. Evaluation of real-time data obtained from gravimetric preparation of antineoplastic agents shows medication errors with possible critical therapeutic impact: Results of a large-scale, multicentre, multinational, retrospective study - Terkola - 2017 - *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* - Wiley Online Library. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:446–453.

50. Le Garlandezec P, Aupée O, Bohand X, Paillet M, Dassé M-P, Cannonge B, et al. Choix et mise en place d'un contrôle pondéral libérateur au sein d'une unité hospitalière centralisée de préparation des cytotoxiques. *Pharm Hosp.* 1 mars 2008;43(172):19-27.
51. Bazin C, Cassard B, Caudron E, Prognon P, Havard L. Comparative analysis of methods for real-time analytical control of chemotherapies preparations. *Int J Pharm.* 15 oct 2015;494(1):329-36.
52. 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.
53. Lebel D, Thibault M, Bussièrès J-F. Asynchronous validation and documentation of sterile compounding in a hospital pharmacy. *Can J Hosp Pharm.* juill 2010;63(4):323-7.
54. O'Neal BC, Worden JC, Couldry RJ. Telepharmacy and bar-code technology in an i.v. chemotherapy admixture area. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 juill 2009;66(13):1211-7.
55. Baldoni S, Amenta F, Ricci G. Telepharmacy Services: Present Status and Future Perspectives: A Review. *Med Kaunas Lith.* 1 juill 2019;55(7).
56. Couder F, Habert L, Bousquet C, Respaud R, André V, Tournamille J, et al. Analyse des résultats de dosages analytiques de chimiothérapies obtenus par différents centres français. In: *Congrès Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO 2011.* p. 9.
57. 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.* 1 nov 2003;56(3):445-51.
58. 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.* 15 sept 2005;39(3):581-6.
59. 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.* 19 nov 2002;21(3):179-82.
60. 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.* 25 mars 2014;91:176-84.
61. Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey J-L, Fleury-Souverain S. Analysis of anticancer drugs: A review. *Talanta.* 15 oct 2011;85(5):2265-89.
62. Blain S. *Analyse par Injection en Flux Continu (FIA).* Ed. Techniques Ingénieur; 12 p.

63. Delis B, Vigneron J, Sobalak N, Zenier H, Nicolas A. Contrôle analytique des préparations cytotoxiques : bilan de 7ans d'activité et perspectives. *Pharm Hosp Clin.* 1 juin 2015;50(2):233-42.
64. 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.
65. He S. Analyse et gestion des non conformités du laboratoire de contrôle des chimiothérapies de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. *GERPAC: 2012; Presqu'île de Giens.* [Internet]. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: [https://fr.scribd.com/embeds/283352661/content?start\\_page=1&view\\_mode=slideshow&access\\_key=key-dQxqNXNSRqCFCkxm2yiR&show\\_recommendations=true](https://fr.scribd.com/embeds/283352661/content?start_page=1&view_mode=slideshow&access_key=key-dQxqNXNSRqCFCkxm2yiR&show_recommendations=true)
66. 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.* 12 juill 2009;49(5):1213-20.
67. Rouessac F, Rouessac A, Cruché D. *Analyse chimique: méthodes et techniques instrumentales modernes : cours et exercices corrigés.* Paris: Dunod; 2004.
68. 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®. *Ann Pharm Fr.* 1 mai 2010;68(3):163-77.
69. Bazin C, Vieillard V, Astier A, Paul M. Implementation of real-time identification analysis and quantification of chemotherapies preparations with a Multispec®. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2014;72(1):33-40.
70. 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.* 1 déc 2012;60(6):369-79.
71. Amin A, Bourget P, Vidal F, Ader F. Routine application of Raman spectroscopy in the quality control of hospital compounded ganciclovir. *Int J Pharm.* 20 oct 2014;474(1):193-201.
72. Chouquet T. Mise en place du contrôle analytique des préparations de chimiothérapies injectables de faible volume. *GERPAC; 2014; Hyères* [Internet]. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: [https://fr.scribd.com/embeds/241165161/content?start\\_page=1&view\\_mode=slideshow&access\\_key=key-i9YbhuKIhDh6iY6J63hd&show\\_recommendations=true](https://fr.scribd.com/embeds/241165161/content?start_page=1&view_mode=slideshow&access_key=key-i9YbhuKIhDh6iY6J63hd&show_recommendations=true)
73. Aubert J. Impact de l'arrivée d'un automate de contrôle analytique de chimiothérapie au sein de l'UBCO. In: *Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO).* 2009.
74. 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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* juin 2013;19(2):121-9.
75. Faye E. Contrôle analytique en post production des préparations de chimiothérapie au Centre Jean Perrin. In: GERPAC. Presqu'île de Giens; 2008.
  76. Crochon S. Contrôle qualitatif et quantitatif des préparations d'anticancéreux: Etat des lieux six mois après la mise en place d'un spectrophotomètre. In: Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO). Mandelieu; 2009.
  77. Castagne V, Habert H, Abbara C, Rudant E, Bonhomme-Faivre L. Cytotoxics compounded sterile preparation control by HPLC during a 16-month assessment in a French university hospital: importance of the mixing bags step. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* sept 2011;17(3):191-6.
  78. Teytaud M, Haverlan A, Deljehier T. Analyse des non-conformités des préparations stériles injectables suite au contrôle analytique libérateur dans une unité de reconstitution centralisée. In: Hopipharm. 2016.
  79. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. DrugCam®—An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. *Int J Pharm.* 11 avr 2016;502(1):198-207.
  80. Laplace M, Lefranc B, Dalifard B. Simulation to assess intelligent video camera system's actual production performance during chemotherapy preparation. *Eur J Oncol Pharm.* sept 2019;2(3):e17.
  81. Moine M, Hachon L, Sankhare D, Ade A, Madelaine I, Jourdan N. Préparations hospitalières d'anticancéreux : mise en place et évaluation d'un circuit. *Ann Pharm Fr.* 1 juill 2018;76(4):306-20.
  82. Henriquet M. Contrôle vidéo des préparations de chimiothérapie: Evaluation du dispositif Drugcam à l'institut Paoli-Calmettes, Centre régional de lutte contre le cancer de Marseille. [Thèse d'exercice : pharmacie]. [Marseille]: Université d'AIX- Marseille, Faculté de Pharmacie; 2015.
  83. Carrez L. Facteur humain, performance, sécurité et qualité: une association envisageable pour la production de chimiothérapie ? [Thèse d'exercice : pharmacie]. [Geneve]: University of Geneva; 2018.
  84. Direction générale Humanisation du travail, Direction générale Contrôle du bien-être au travail, Division des études juridiques, de la documentation et du contentieux. L'analyse des risques [Internet]. 2006 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: [http://www.espace.cfwb.be/sippt/Manuels/Analyse\\_risques/Analyse%20de%20risques%20\(Emploi.belgique.be\).pdf](http://www.espace.cfwb.be/sippt/Manuels/Analyse_risques/Analyse%20de%20risques%20(Emploi.belgique.be).pdf)
  85. Razurel A, Bertrand É, Deranlot J, Benhamou F, Tritz T, Le Mercier F, et al. Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse : cartographie des risques a priori au sein du service de chirurgie orthopédique. *Ann Pharm Fr.* 1 nov 2015;73(6):482-93.

86. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique à destination des établissements de santé Certification V2014 [Internet]. 2018 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-10/guide\\_methodologique\\_v2014.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-10/guide_methodologique_v2014.pdf)
87. Palamini M, Floutier M, Gagné S, Caron N, Bussièrès J-F. Évaluation de l'efficacité de stratégies de décontamination pour cinq antinéoplasiques : irinotécan, méthotrexate, gemcitabine, 5-fluorouracile et ifosfamide. In: Professional Practice Conference de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH). Toronto, ON, Canada; 2020.

# ANNEXES

## Annexe 1: Contrôle par le module DC Control d'une préparation de Carboplatine

The screenshot displays the DC Control software interface for the preparation of Carboplatine. It is organized into three main sections, each with a list of steps on the left and a corresponding video feed on the right.

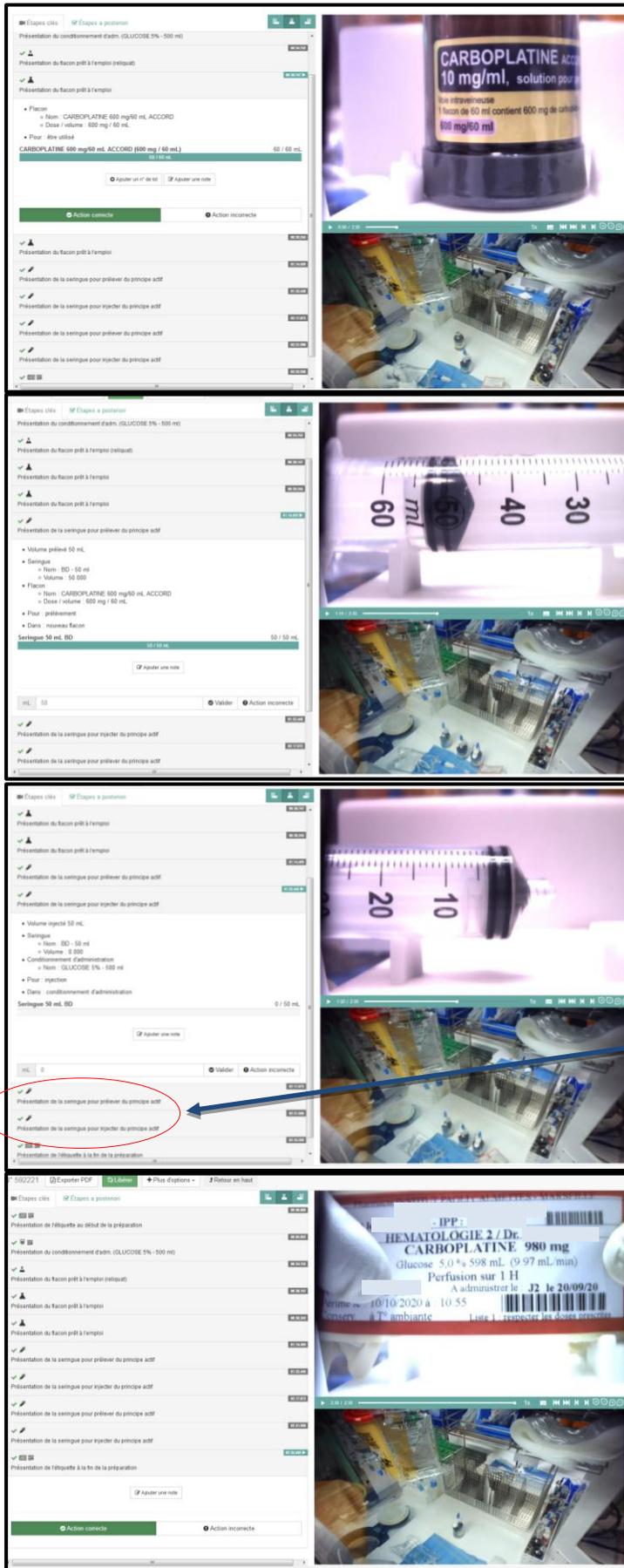
- Top Section:** 'Présentation de l'étiquette au début de la préparation'. The video shows a close-up of a label for 'HEMATOLOGIE 2 / Dr. CARBOPLATINE 980 mg Glucose 5,0 % 598 mL (9,97 mL/min)'. The status bar at the top indicates 'Etat: Volume réel: 98,99 mL (98 mL attendu)' and 'Tolérance 0 %: 0,00 %'.
- Middle Section:** 'Présentation du conditionnement d'adm. (GLUCOSE 5% - 500 ml)'. The video shows a close-up of a syringe with a barcode and 'FREEMILS KABI' branding.
- Bottom Section:** 'Présentation du flacon prêt à l'emploi (reliquat)'. The video shows a vial labeled 'CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ml, solution pour perfusion'. A red circle highlights the 'Présentation du flacon prêt à l'emploi' step in the list, with a blue arrow pointing to the video frame.

L'étiquette permet de lancer la préparation

Toutes les étapes suivantes ont  en vert, ce qui veut dire que les étapes de contrôle ont été correctement effectuées et visibles à la caméra.

Les data matrix sur les poches de solvant permettent une meilleure détection par les caméras.

Tous les flacons utilisés doivent être présentés. Le reliquat, s'il y en a doit être présenté en premier. Ici, il y a un premier flacon de reliquat puis 2 flacons PAE montrés à la caméra (1 seul est représenté dans cette annexe)



Il est important d'utiliser le support blanc DrugCam® pour permettre une meilleure détection.

Une autre étape de prélèvement de 48mL est demandée ensuite ainsi que la seringue vide après injection dans la poche. Ces étapes ont été correctement effectuées. Le volume final de Carboplatine est bien de 98 ml soit 980mg.

L'étiquette de fin clôture la préparation, si toutes les étapes sont correctes, le pharmacien valide la libération.

## Annexe 2: Grille d'évaluation des préparateurs

	Oui	Non	NA	Commentaires
Port des gants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vérification du plateau: n lot,flacon, poche:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Organisation du plan de travail:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Utilisation du support DrugCam et positionnement adéquat des dispositifs:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Reconstitution de l'anticancéreux - Utilisation du spike adapté - Prélèvement/injection solvant reconstitution - Dissolution de l'anticancéreux	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Présentation de l'intégralité des flacons utilisés avec le reliquat en 1er:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Branchement et purge d'une tubulure d'extension :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Purge de l'air de la poche :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Retrait du volume excédentaire de la poche :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Exactitude du volume prélevé et injecté :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prélèvement et injection aseptique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Purge de l'air dans les seringues :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Utilisation des compresses :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Etiquetage / Emballage / sortie du produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elimination des déchets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Indexation pour présentation d'étapes non prévues dans le scénario initial :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respect du Scénario:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### Annexe 3: Questionnaire aux Préparateurs en Pharmacie

#### ➤ Général :

\*Depuis combien d'années pratiquez-vous les préparations de chimiothérapie en tant que PPH ? .....

\*Avez-vous utilisé d'autres techniques de contrôle de préparation de chimiothérapie autre que DruCam® auparavant ? Oui Non

Si oui, lesquelles : .....

#### ➤ Fonctionnalité :

\*Pensez-vous que le contrôle par DrugCam® soit un gain de temps par rapport à un double contrôle visuel ? Oui Non

Commentaire si besoin : .....

\*Pensez-vous que le contrôle par DrugCam® soit un gain de sécurité par rapport à un double contrôle visuel ? Oui Non

Commentaire si besoin : .....

\*Est-ce que des préparations sont plus difficiles à réaliser avec la méthode DrugCam® ? Oui Non

Si Oui, lesquels et pourquoi ? : .....

\*Avez-vous des Faux Négatifs par DrugCam® ?

Sur le volume des seringues : Toujours Souvent Parfois Jamais

Sur la reconnaissance des flacons : Toujours Souvent Parfois Jamais

\*A quelle fréquence utilisez-vous le mode manuel ?

Pour des seringues : Toujours Souvent Parfois Jamais

Cause : .....

Pour des flacons : Toujours Souvent Parfois Jamais

Cause : .....

Pour les indexations manuelles : Toujours Souvent Parfois Jamais

Cause : .....

#### ➤ Non-conformité :

\*Est-ce qu'il vous arrive de corriger des erreurs par vous-même avant la présentation à la caméra ?

Toujours Souvent Parfois Jamais Cause : .....

\* Pouvez -vous classer par ordre de fréquence les non-conformités suivantes dont l'alerte du système DrugCam® Assit vous permet de corriger en cours de préparation ? (Classer de 1 à 6 ; 1 étant le plus fréquent)

-Non-respect des étapes du scénario : - Erreur de choix d'un solvant ou d'un dispositif :

-Erreur sur le volume de Principe Actif ( $\geq 5\%$  et  $< 5\%$ ) : - Erreur sur le flacon :

-Erreur de volume de reconstitution : - Erreur de volume de solvant (lors de l'ajout ou de la purge) :

\*Pensez-vous que DrugCam® peut entrainer une perte de vigilance ? Oui Non

Commentaire si besoin : .....

\*Lisez-vous la fiche de fabrication avant de commencer la préparation ? Toujours Souvent Parfois Jamais

\*Pour vous, quels sont les avantages et les inconvénients de DrugCam® ?

## Les 10 principes « fondamentaux » quand je prépare des chimiothérapies

- 1 Une seule préparation sur le plan de travail
- 2 Je vérifie mon plateau avec l'étiquette avant de démarrer chaque préparation
- 3 Au lancement de la préparation, je prends le temps de vérifier les n° de lot (y compris reliquat) et de comprendre les principales informations du scénario
- 4 J'utilise le support de présentation DrugCam
- 5 Je présente le reliquat en 1<sup>er</sup> (1)
- 6 Je présente TOUS les flacons utilisés à DrugCam et j'ajoute des étapes manuelles si besoin(2) pour assurer une transparence totale
- 7 Je reconstitue flacon par flacon
- 8 Je n'utilise la validation manuelle qu'en dernier recours et j'informe le pharmacien en cas de changement d'étiquette d'un flacon
- 9 Je reste maître du scénario pour être vigilant en cas d'incohérence
- 10 En cas d'incompréhension, je ne continue pas la préparation sans éclaircir la situation avec l'aide d'un autre préparateur ou d'un pharmacien

(1) : un contrôle et une correction des reliquats est requis quotidiennement

(2) : flacon supplémentaire si erreur reliquat, surfactant blinatumomab, filtre...

### Annexe 5: Tableau AMDEC global avant action d'amélioration

N°	Types de défaillance	Modes de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	Détection	Gravité	Vraisemblance	Criticité
1	Non respect scénario	Volume d'ajout/purge de solvant non présenté à la caméra et non vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Préparation avec mauvaise concentration finale en dehors du range de stabilité prédéfinie	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	3	3	1	9
2	Non respect scénario	Volume d'ajout/purge de solvant non présenté à la caméra et vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Préparation avec mauvaise concentration finale en dehors du range de stabilité prédéfinie	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	2	2	1	4
3	Non respect scénario	Volume de reconstitution non présenté à la caméra et <b>non vérifiable</b> de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Solution reconstituée à la mauvaise concentration qui entraîne soit une concentration supérieure soit inférieure	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Flacon identifié jeté et reconstitution d'un nouveau flacon pour pouvoir garantir la concentration Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	3	5	3	45
4	Non respect scénario	Volume de reconstitution non présenté à la caméra et vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Erreur de concentration du flacon reconstitué entraînant une erreur de dose préparée	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Reprelevement de l'intégralité du flacon pour confirmer le volume indexé de reconstitution	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	2	5	2	20
5	Non respect scénario	Volume de PA non présenté et vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Pas de contrôle en cours de fabrication du volume injecté dans la poche.	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	2	5	2	20
6	Non respect scénario	Volume de PA non présenté et <b>non vérifiable</b> de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Risque d'administration au patient d'une poche sur dosée ou sous dosée	Signalement par le préparateur d'un oubli de présentation Refabrication systématique de la poche si le volume est non vérifiable Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	3	5	3	45
7	Non respect scénario	Volume à zéro (confirmation injection) non présenté à la caméra et injection non vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Sous dosage de la poche si non réellement injectée	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	3	2	1	6
8	Non respect scénario	Volume à zéro (confirmation injection) non présenté à la caméra et injection vérifiable de façon fiable avec la vidéo par le pharmacien	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Sous dosage de la poche si non réellement injectée	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	2	2	1	4
9	Non respect scénario	Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon lyophilisat non prévu dans la fiche de fabrication . flacon et reconstitution non indexés en cours de fabrication	Banalisation des erreurs de reliquats sur les fiches de fabrication Mauvaise gestion des reliquats : pas de correction systématique et contournement en donnant un flacon supplémentaire Pas de gestion des multi-reliquats par isolateur Non respect des n° d'ordonnancier dans l'ordre de préparation	Non contrôle du nouveau flacon, du solvant et volume de reconstitution.	Indexation manuelle de toutes les étapes nécessaires pour avoir une traçabilité complète de toutes les étapes de préparation	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	4	5	3	60
10	Non respect scénario	Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon PAE non prévu dans la fiche de fabrication - flacon non indexé en cours de fabrication	Banalisation des erreurs de reliquats sur les fiches de fabrication Mauvaise gestion des reliquats : pas de correction systématique et contournement en donnant un flacon supplémentaire Pas de gestion des multi-reliquats par isolateur Non respect des n° d'ordonnancier dans l'ordre de préparation	Non contrôle du nouveau flacon	Indexation manuelle de toutes les étapes nécessaires pour avoir une traçabilité complète de toutes les étapes de préparation	DC CONTROL caméra de scène	4	5	3	60
11	Non respect scénario	Erreur de reliquat nécessitant un nouveau flacon lyophilisat non prévu dans la fiche de fabrication - flacon et reconstitution indexés en cours de fabrication - erreur sur le volume de reconstitution	Banalisation des erreurs de reliquats sur les fiches de fabrication Mauvaise gestion des reliquats : pas de correction systématique et contournement en donnant un flacon supplémentaire Pas de gestion des multi-reliquats par isolateur Non respect des n° d'ordonnancier dans l'ordre de préparation Pas d'information sur les volumes de reconstitution dans les lignes indexées	Erreur de concentration du flacon reconstitué entraînant une erreur de dose préparée	Mise à disposition à la préparation et à la libération pharmaceutique d'une synthèse des données de reconstitution (solvant , volume, stabilité)	DC CONTROL Pharmacien	3	5	2	30

N°	Types de défaillance	Modes de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	Détection	Gravité	Vraisemblance	Criticité
12	Non respect scénario	Étiquette de fin non présentée - présentation étiquette début nouvelle prep - validation manuelle de fin de préparation	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Risque de perte de l'identivigilance de la poche	Suivi de l'étiquette de la poche par la caméra de scène lors de la libération pharmaceutique	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	3	3	2	18
13	Non respect scénario	Étiquette de fin non présentée - présentation étiquette début nouvelle prep - étiquette représentée	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Risque de perte de l'identivigilance de la poche	Plan de travail organisé avec le nécessaire pour une seule préparation à la fois Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	2	1	5	10
14	Non respect scénario	Erreur étiquette de fin préparation - Plusieurs étiquettes sur le poste de travail - étiquette représentée	Préparations en série Non séparation des préparations dans les paniers ni sur le plan de travail liée à l'encombrement	Risque de perte de l'identivigilance de la poche	Plan de travail organisé avec le nécessaire pour une seule préparation à la fois Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	2	2	3	12
15	Non respect scénario	Inversion ajout/retrait solvant	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : manque de vigilance, impression de connaître déjà le scénario Pas de lecture systématique de la fiche de fabrication DrugCam® avant de commencer la préparation	Préparation avec mauvaise concentration finale en dehors du range de stabilité prédéfinie	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam® Amélioration de la présentation des étapes de préparation : code couleur et logo supplémentaire pour préciser ajout ou le retrait de volume (v 1.10 DrugCam® assist installée mi-juin 2020)	DC CONTROL caméra de scène	5	3	1	15
16	Non respect scénario	Présentation d'un solvant (pour ajout de volume ou reconstitution) différent de celui utilisé	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : manque de vigilance, impression de connaître déjà le scénario Pas de lecture systématique de la fiche de fabrication DrugCam® avant de commencer la préparation Lié au repositionnement, après présentation DrugCam, de la poche réellement utilisée sur les crochets suspendus	Erreur de solvant entraînant potentiellement une instabilité de la préparation	Laisser positionner le solvant sur le plan de travail (ne le repositionner sur le crochet qu'en fin de préparation)	DC ASSIST DC CONTROL caméra de scène	5	3	1	15
17	Non respect scénario	Non présentation du solvant (pour ajout de volume ou reconstitution)	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : manque de vigilance, impression de connaître déjà le scénario Pas de lecture systématique de la fiche de fabrication DrugCam® avant de commencer la préparation	Non vérification du solvant utilisé Risque d'utilisation du mauvais solvant	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	2	2	1	4
18	Non respect scénario	Non présentation de tous les flacons utilisés	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..	Non vérification de tous les flacons donc risque d'utiliser un flacon qui n'est pas destiné à la préparation et donc au patient	Identification des flacons avec data matrix dès que possible	DC CONTROL caméra de scène	4	5	2	40
19	Non respect scénario	Conditionnement/dispositif d'administration non présenté	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : manque de vigilance, impression de connaître déjà le scénario Pas de lecture systématique de la fiche de fabrication DrugCam® avant de commencer la préparation	Utiliser le mauvais solvant ou le mauvais dispositif Erreur de solvant entraînant potentiellement une instabilité de la préparation	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Contrôle libérateur post production avec visualisation d'une alerte DrugCam® Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam® et vigilance et respect des alertes DC ASSIST Amélioration de la présentation des étapes de préparation : code couleur et logo supplémentaire pour préciser ajout ou le retrait de volume (v 1.10 DrugCam® assist installée mi-juin 2020)	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	2	2	1	4
20	Non respect scénario	Ajout/purge non faite	Facteur humain entraînant un contournement du scénario : manque de vigilance, impression de connaître déjà le scénario Pas de lecture systématique de la fiche de fabrication DrugCam® avant de commencer la préparation Confusion entre étape volume purge et volume de PA	Préparation avec mauvaise concentration finale en dehors du range de stabilité prédéfinie	Signalement systématique par le préparateur d'un oubli de présentation Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam® Amélioration de la présentation des étapes de préparation : code couleur et logo supplémentaire pour préciser ajout ou le retrait de volume (v 1.10 DrugCam® assist installée mi-juin 2020)	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	4	3	1	12
21	Non respect scénario	Erreur de préparation par validation manuelle début et fin de préparation	Modification de la fiche de fabrication après lancement de la stérilisation Lancement de la préparation en stérilisation avant la validation de la fiche de fabrication pour une volonté de gain de temps (prescription tardive)	Pas de contrôle de l'adéquation de l'étiquetage avec la bonne préparation effectuée: Le patient peut recevoir une chimiothérapie qui n'est pas la sienne	Sécurisation de l'étiquetage immédiate en fin de préparation Absence d'autres préparations en cours dans l'isolateur (prescription tardive)	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	1	15

N°	Types de défaillance	Modes de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	Détection	Gravité	Vraisemblance	Criticité
22	Erreur de solvant / dispositif	Faux Négatif solvant	Erreur de reconnaissance du solvant par DrugCam® qui met une alerte d'erreur de poche de solvant alors que la poche est bonne. Facteur matériel lié à une mauvaise impression du code barre sur le solvant	Emission d'une alerte erreur de solvant qui bloque pour la suite du scénario , contrôle préparateur et représentation ou utilisation du mode manuel	Vérification de la conformité de la poche au moment de l'alerte	Préparateur	2	3	1	6
23	Erreur de solvant / dispositif	Erreur de solvant/dispositif arrêtée en cours de préparation (Alerte DrugCam® assist via identification data matrix - correction par préparateur suite au message assist)	Erreur à la préparation des paniers et absence de contrôle du panier par le préparateur avant lancement de la préparation	Utiliser le mauvais solvant ou le mauvais dispositif Administration aux patients d'une poche avec un solvant et un PA non compatible	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	3	4	12
24	Erreur de solvant / dispositif	Erreur de solvant/dispositif arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle	Erreur à la préparation des paniers et absence de contrôle de tous les produits de la préparation par le préparateur avant lancement de la préparation Facteur humain : Inattention manque de concentration/vigilance, fatigue Validation manuelle par les préparateurs et contournement du système sans vérification de la fiche de fabrication	Utiliser le mauvais solvant ou le mauvais dispositif Administration aux patients d'une poche avec un solvant et un PA non compatible	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	2	4	2	16
25	Erreur de solvant / dispositif	Erreur de solvant/dispositif arrêtée post-production APRES libération pharmaceutique (DrugCam Control) via Check list produit fini / réception IDE	Erreur à la préparation des paniers et absence de contrôle de tous les produits de la préparation par le préparateur avant lancement de la préparation Facteur humain : Inattention manque de concentration/vigilance, fatigue Validation manuelle par les préparateurs et contournement du système sans vérification de la fiche de fabrication	Utiliser le mauvais solvant ou le mauvais dispositif Administration aux patients d'une poche avec un solvant et un PA non compatible	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Resensibilisation régulière au suivi des étapes de scénario de DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien CHECK LIST Préparateur IDE	3	4	2	24
26	Erreur de flacon	Erreur de n° de flacon (essai clinique) arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam Control) après validation manuelle du flacon en cours de préparation	Discrimination difficile liée à la ressemblance des flacons d'essais cliniques Absence de vérification de la fiche de fabrication en début de la préparation permettant la vérification des numéros de flacons Pas d'activation du contrôle automatique des lots	Risque d'inversion entre un placebo et un principe actif ou entre les principes actifs dans un essai clinique	Activation du contrôle automatique des lots sur tous les postes Vérification systématique des numéros de flacon par le pharmacien à la libération avec l'attribution	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	1	15
27	Erreur de flacon	Erreur de spécialité arrêtée en cours de préparation via alerte DrugCam® Assit	Mauvais reliquat pris dans le bac des reliquats et démarrage de la préparation sans contrôle de son plan de travail : nbre de flacons , n° de lot.etc	Risque d'utiliser la mauvaise spécialité	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	5	3	15
28	Erreur de flacon	Erreur de spécialité arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle flacon en cours de préparation	Absence de data matrix sur certains flacons Discrimination difficile liée à la ressemblance de certains flacons Validation manuelle par le préparateur sans prendre le temps de vérifier correctement l'écran de fabrication.	Utilisation de la mauvaise spécialité pour la fabrication de la chimiothérapie. Risque d'administration une mauvaise chimiothérapie au patient	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Vérification systématique de l'alerte avant le passage en manuel Contrôle libérateur post production avec visualisation d'une alerte DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	1	15
29	Erreur de flacon	Faux positif (Ex : demande d'un flacon d'Ametycine 40mg - présentation d'un flacon de 10mg reconnu par Drugcam comme un flacon de 40mg)	Défaillance de détection par DrugCam liée à la ressemblance de certains flacons	Risque de sous/sur dosage avec reconstitution d'un flacon à la mauvaise concentration ou utilisation d'un flacon PAE à une concentration différente	Signalement des dysfonctionnements à la société pour amélioration des apprentissages et algorithmes de détection Absence de référencement de spécialités PAE à concentration différente d'une même DCI	DC CONTROL caméra de scène	5	5	1	25
30	Erreur de flacon	Erreur de dosage de spécialité à concentration différente arrêtée en cours de préparation via alerte DrugCam® Assit	Discrimination difficile liée à la ressemblance des flacons Erreur de fiche de fabrication par non vérification des flacons et n° de lot Rupture et switch de dosage (on reçoit le 500mg et on a encore le 1g sur la FF non modifié) Rupture de stock avec réapprovisionnement de spécialités différentes souvent importées	Risque de fabriquer la chimiothérapie à la mauvaise concentration	Contrôle systématique des flacons et des numéros de lots de la part des préparateurs. Apprentissage de chaque nouvelle spécialité dans le logiciel DC lors de réapprovisionnement avec spécialités différentes (voire importées)	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	5	1	5

N°	Types de défaillance	Modes de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	Détection	Gravité	Vraisemblance	Criticité
31	Erreur de flacon	Erreur de dosage de spécialité à concentration différente arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle flacon en cours de préparation	Absence de data matrix sur les flacons Discrimination difficile liée à la ressemblance des flacons Erreur de fiche de fabrication par non vérification des flacons et n° de lot - rupture et switch de dosage (on reçoit le 500mg et on a encore le 1g sur la fiche de fabrication non modifiée) Validation manuelle par le préparateur sans prendre le temps de vérifier correctement l'écran de fabrication La fréquence importante de faux négatif peut induire à banaliser l'alarme DrugCam® Rupture de stock avec réapprovisionnement de spécialités différentes souvent importées	Fabrication de la chimiothérapie à la mauvaise concentration	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Vérification systématique de l'alerte avant le passage en manuel Contrôle de l'étape manuelle en libération pharmacien Apprentissage de chaque nouvelles spécialités dans le logiciel DC lors de réapprovisionnement avec spécialités différentes (voire importées)	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	1	15
32	Erreur de flacon	Erreur de dosage de spécialité à concentration identique arrêtée en cours de préparation via alerte DrugCam® Assit	Discrimination difficile liée à la ressemblance des flacons Erreur de fiche de fabrication par non vérification des flacons et n° de lot - rupture et switch de dosage (on reçoit le 500mg et on a encore le 1g sur la FF non modifiée)	Erreur sur la fiche de fabrication donc mauvaise tracabilité	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Modifier la fiche de fabrication avec le bon numéro de lot du flacon utilisé	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	2	2	4
33	Erreur de flacon	Erreur de dosage de spécialité à concentration identique arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle flacon en cours de préparation	Absence de data matrix sur les flacons Discrimination difficile liée à la ressemblance des flacons Erreur de fiche de fabrication par non vérification des flacons et n° de lot - rupture et switch de dosage (on reçoit le 500mg et on a encore le 1g sur la fiche de fabrication non modifiée) Validation manuelle par le préparateur sans prendre le temps de vérifier correctement l'écran de fabrication La fréquence importante de faux négatifs peut induire à banaliser l'alarme DrugCam® Rupture de stock avec réapprovisionnement de spécialités différentes souvent importées	Erreur sur la fiche de fabrication donc mauvaise tracabilité	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Vérification systématique de l'alerte avant le passage en manuel Contrôle libérateur post production avec visualisation d'une alerte DrugCam® Apprentissage de chaque nouvelles spécialités dans le logiciel DC lors de réapprovisionnement avec spécialités différentes (voire importées)	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	2	2	12
34	Erreur de flacon	Erreur de flacon (essai clinique) arrêtée en cours de préparation via alerte DrugCam® Assit	Pas de reconnaissance automatique des flacons d'essai clinique	Risque d'utiliser un flacon non essai clinique dans une préparation d'essai clinique	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Activation du contrôle automatique des lots sur tous les postes	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	2	5	1	10
35	Erreur de flacon	Erreur de flacon (essai clinique) arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle flacon en cours de préparation	Pas de reconnaissance automatique des flacons d'essai clinique	Utilisation de flacon essai clinique au lieu de flacon non essai clinique car même flacon	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Activation du contrôle automatique des lots sur tous les postes	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	1	15
36	Erreur de flacon	Erreur de n° de flacon (essai clinique) non arrêtée avant dispensation	Discrimination difficile liée à la ressemblance des flacons d'essai clinique Absence de vérification de la fiche de fabrication au début de la préparation permettant la vérification des numéros de flacons Pas d'activation du contrôle automatique des lots. Pas de vérification en libération pharmaceutique de la conformité des lots avec l'attribution	Risque d'inversion entre un placebo et un principe actif ou entre les principes actifs dans un essai clinique	Lecture de la fiche de fabrication et vérification du plateau avant de commencer la préparation Utilisation systématique de l'attribution pour vérification des flacons à la libération Activation du contrôle automatique des lots sur tous les postes	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	1	15
37	Erreur de volume de solvant (ajout / purge)	Erreur de volume de solvant (ajout/purge) arrêtée en cours de préparation via alerte DrugCam® Assit	Facteurs Humains : Multiplicité des tâches en parallèle (double écran) : validation / libération, Pas de lecture systématique de la fiche de fabrication DC avant de commencer la préparation	Mauvais volume de solvant	Resensibilisation régulière aux alertes DC ASSIST Respect des procédures et présentation des différents volumes en utilisant le support défini	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	2	3	6
38	Erreur de volume de solvant (ajout / purge)	Erreur de volume de solvant (ajout/purge) arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam Control) après validation manuelle en cours de préparation	Facteur humain: perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches Validation manuelle du volume du solvant par le préparateur	Mauvais volume de solvant	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Ne pas réaliser de trace manuelle quand ce n'est pas nécessaire Contrôle libérateur post production avec visualisation d'une alerte DrugCam® *Amélioration de la présentation des étapes de préparation : code couleur et logo supplémentaire pour préciser ajout ou le retrait de volume (v 1.10 DrugCam® assist installée mi-juin 2020)	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	2	3	2	12

N°	Types de défaillance	Modes de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	Détection	Gravité	Vraisemblance	Criticité
39	Erreur de volume de solvant (ajout / purge)	Erreur de volume final d'une seringue électrique	Absence de contrôle de l'étape de présentation du volume du solvant (scénario avec identification du volume de PA et du volume final seulement) Facteur Humain : perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches, multiplicité des tâches en parallèle (double écran) : validation / libération.	Erreur de concentration de la seringue liée à une erreur sur le volume de solvant (volume de PA contrôlé)	Contrôle libérateur post production avec visualisation d'une alerte DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	4	1	12
40	Erreur de volume de reconstitution	Erreur de volume de reconstitution arrêtée en cours de préparation via alerte DrugCam® Assit	Facteur humain : Multiplicité des tâches en parallèle (double écran) : validation / libération, Pas de lecture systématique de la Fiche de fabrication DC avant de commencer la préparation	Mauvaise reconstitution du principe actif	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Resensibilisation régulière aux alertes DC ASSIST	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	5	3	15
41	Erreur de volume de reconstitution	Erreur de volume de reconstitution arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle en cours de préparation	Facteur humain: perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches..Validation manuelle par les préparateurs et contournement du système, Pas de lecture systématique de la Fiche de Fabrication DrugCam® avant de commencer la préparation Validation manuelle par le préparateur sans prendre le temps de vérifier correctement l'écran de fabrication	Risque de non détection de l'erreur par le pharmacien. Mauvaise reconstitution du principe actif	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Ne pas réaliser de trace manuelle quand ce n'est pas nécessaire Contrôle libérateur post production avec visualisation d'une alerte DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	1	15
42	Erreur de volume de principe actif	Erreur <5% de volume de principe actif arrêtée en cours de préparation via alerte DrugCam® Assit	Facteur humain: perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.. Pas de lecture systématique de la Fiche de fabrication DC avant de commencer la préparation	Erreur de dose <5% donc acceptable	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Resensibilisation régulière aux alertes DC ASSIST	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	2	4	8
43	Erreur de volume de principe actif	Erreur <5% de volume de principe actif arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam® Control) après validation manuelle en cours de préparation	Facteur humain: perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches Validation manuelle par le préparateur sans prendre le temps de vérifier correctement l'écran de fabrication La fréquence importante de faux négatifs peut induire à banaliser l'alarme DrugCam® (souvent du à une mauvaise présentation de la seringue ) et certaines étapes sont validées systématiquement en manuel car non détectables par DrugCam® : anticancéreux colorés (anthracyclines...)	Risque de non détection par le pharmacien Erreur de dose <5% donc acceptable	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Ne pas réaliser de trace manuelle quand ce n'est pas nécessaire Contrôle libérateur post production avec visualisation d'une alerte DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	3	1	9
44	Erreur de volume de principe actif	Erreur >5% de volume de principe actif arrêté en cours de préparation via alerte DrugCam Assit	Facteur humain: perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches.	Risque d'erreur de dose avec un sur ou sous dosage pour le patient.	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Resensibilisation régulière aux alertes DC ASSIST	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	1	5	4	20

N°	Types de défaillance	Modes de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise	Moyens de détection	Détection	Gravité	Vraisemblance	Criticité
45	Erreur de volume de principe actif	Erreur >5% de volume de principe actif arrêtée post-production par la libération pharmaceutique (DrugCam Control) après validation manuelle en cours de préparation	Facteur humain: perte de vigilance, répétabilité, stress lié à l'activité, fatigue, interruption de tâches Validation manuelle sans prendre le temps de vérifier correctement l'écran de fabrication. La fréquence de faux négatifs peut induire à banaliser l'alarme DrugCam® (souvent dû à une mauvaise présentation de la seringue ) Certaines étapes sont validées systématiquement en manuel car non détectables par DrugCam : anticancéreux colorés (anthracyclines...)	Risque d'erreur de dose avec un sur ou sous dosage pour le patient.	Utilisation du support défini DrugCam® Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Ne pas réaliser de trace manuelle quand ce n'est pas nécessaire Contrôle libératoire post production avec visualisation d'une alerte DrugCam®	DC ASSIST DC CONTROL Pharmacien	3	5	2	30
46	Erreur de volume de principe actif	Faux positif associé à une erreur de volume de prélèvement du préparateur <5% (Ex : volume demandé =10ml, présentation par le préparateur de 9ml lu par DrugCam® 10ml)	Erreur de lecture par présentation non optimale de la seringue. Défaillance de détection par DrugCam®. Négligence d'une première alerte DC Assist liée à une banalisation des faux négatifs	Validation automatique d'un volume erroné par DC qui entraîne une erreur de dose acceptable. L'erreur pouvant se produire à une graduation près pour l'essentiel.	Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Signalement des dysfonctionnements à Eureka pour amélioration des algorithmes de détection Optimisation du choix des seringues pour utilisation des seringues les plus performantes sur DrugCam * Amélioration des algorithmes de détection des seringues : v 1.10 installée mi juin 2020	DC CONTROL Pharmacien (alerte très souvent présente avant validation Drugcam)	4	3	1	12
47	Erreur de volume de principe actif	Faux positif associé à une erreur de volume de prélèvement du préparateur >5% (Ex : volume demandé =10ml, présentation par le préparateur de 9ml lu par DrugCam 10ml)	Erreur de lecture par présentation non optimale de la seringue. Défaillance de détection par DrugCam®. Négligence d'une première alerte DC Assist liée à une banalisation des faux négatifs	Validation automatique d'un volume erroné par DC.	Meilleure présentation des seringues: Procédure "sécurisation de la préparation des chimiothérapies avec le logiciel DrugCam® assist" Signalement des dysfonctionnements à Eureka pour amélioration des algorithmes de détection Optimisation du choix des seringues pour utilisation des seringues les plus performantes sur DrugCam	DC CONTROL Pharmacien (alerte très souvent présente avant validation Drugcam)	4	5	1	20

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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